



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica

“Verificación del desempeño analítico de la prueba Elecsys AntiSARS-CoV-2 para la detección cualitativa de anticuerpos en el analizador inmunológico automatizado Cobas e 411, Lima 2020”

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología
Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

AUTOR

Grover Omar CUCHO GAMBOA

ASESOR

Sofía Esther ROMERO MEDEROS

Lima, Perú

2021



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Cucho G. Verificación del desempeño analítico de la prueba Elecsys AntiSARS-CoV-2 para la detección cualitativa de anticuerpos en el analizador inmunológico automatizado Cobas e 411, Lima 2020 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Tecnología Médica; 2021.

Hoja de metadatos complementarios

Código ORCID del autor	“—”
DNI o pasaporte del autor	46093414
Código ORCID del asesor	https://orcid.org/0000-0001-7974-0682
DNI o pasaporte del asesor	08236915
Grupo de investigación	“—”
Agencia financiadora	Autofinanciado
Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación	Laboratorio Clínico Precisa de la clínica SANNA El Golf Av. Aurelio Miró Quesada 1030, San Isidro 15073
Año o rango de años en que se realizó la investigación	“—”
Disciplinas OCDE	https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.09



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Medicina
Escuela Profesional de Tecnología Médica



“Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia”



Firmado digitalmente por
FERNÁNDEZ GIUSTI VDA DE PELLA
Alicia Jesus FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 05.04.2021 10:56:21 -05:00

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS



Firmado digitalmente por SANDOVAL
VEGAS Miguel Hernan FAU
20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 31.03.2021 16:32:27 -05:00

Conforme a lo estipulado en el Art. 113 inciso C del Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (R.R. No. 03013-R-16) y Art. 45.2 de la Ley Universitaria 30220. El Jurado de Sustentación de Tesis nombrado por la Dirección de la Escuela Profesional de Tecnología Médica, conformado por los siguientes docentes:

Presidente: Mg. María Elena Muñoz Zambrano
Miembros: Lic. Giuliana Mercedes Romero Barrenechea
Lic. Ricardo Mafalky Rodríguez Torres
Asesor(a): Dra. Sofía Esther Romero Mederos

Se reunieron en la ciudad de Lima, el día 30 de marzo del 2021, siendo las 15:00 horas, procediendo a evaluar la Sustentación de Tesis, titulado **“Verificación del desempeño analítico de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2 para la detección cualitativa de anticuerpos en el analizador inmunológico automatizado Cobas e 411, Lima 2020”**, para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica del Señor(ita):

GROVER OMAR CUCHO GAMBOA

Habiendo obtenido el calificativo de:

.....19.....
(En números)

.....DIECINUEVE.....
(En letras)

Que corresponde a la mención de:SOBRESALIENTE.....

Quedando conforme con lo antes expuesto, se disponen a firmar la presente Acta.

.....
Presidente
Mg. María Elena Muñoz Zambrano
D.N.I: 06592866

.....
Miembro
Lic. Giuliana Mercedes Romero Barrenechea
D.N.I: 08491404

.....
Miembro
Lic. Ricardo Mafalky Rodríguez Torres
D.N.I: 10426839

.....
Asesor(a) de Tesis
Dra. Sofía Esther Romero Mederos
D.N.I: 08236915

Datos de plataforma virtual institucional del acto de sustentación:

https: <https://medical-int.zoom.us/j/99003247211>

ID:

Grabación archivada en:

“Verificación del desempeño analítico de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2 para la detección cualitativa de anticuerpos en el analizador inmunológico automatizado Cobas e 411, Lima 2020”

Autor: Bachiller, CUCHO GAMBOA, GROVER OMAR

Asesor(a): Dra. Sofia Esther Romero Mederos
Docente Auxiliar TP

Dedicatoria

A mis padres, Rodesinda Gamboa Cucho y Daniel Cucho Gutiérrez, que me han dado la existencia, por brindarme su amor, comprensión y esfuerzo de manera incondicional para ayudarme a cumplir todas mis metas.

A mi hermana quien sé que será grande en el futuro.

A la familia de laboratorio clínico Precisa

Agradecimientos

Expreso mi agradecimiento a mi familia, en especial a mis padres, quienes con su amor y comprensión me han apoyado e impulsado a seguir adelante para ser mejor persona cada día, gracias por todo su apoyo incondicional.

A mi asesora de tesis la Dra. Sofia Esther Romero Mederos, por su valioso tiempo, paciencia y guía en la realización de este proyecto.

A la Dra. Cinthia Márquez directora médica y a la Lic. TM Angela Rau y a todos los profesionales del servicio de laboratorio clínico por brindarme la oportunidad de realizar este proyecto en el laboratorio Precisa de la clínica SANNA del Golf y a todas aquellas personas que me ayudaron de manera directa o indirecta en la realización de este trabajo de investigación.

ÍNDICE

Dedicatoria.....	II
Agradecimientos	III
RESUMEN	VIII
ABSTRACT	IX
CAPÍTULO I	1
INTRODUCCIÓN	2
1.1. DESCRIPCIÓN DE ANTECEDENTES	5
1.2. IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN	10
1.3. OBJETIVOS	13
1.3.1. OBJETIVO GENERAL.....	13
1.3.2. OBJETIVO ESPECÍFICO	13
1.4. BASES TEÓRICAS.....	14
1.4.1. BASE TEÓRICA	14
1.4.2. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS	50
1.4.3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS	50
CAPÍTULO II	51
MÉTODOS	51
2.1. DISEÑO METODOLÓGICO.....	52
2.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	52
2.1.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	52
2.1.3. POBLACIÓN.....	52
2.1.4. MUESTRA Y MUESTREO	52
2.1.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	53
2.1.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	53
2.1.5. VARIABLES	53
2.1.6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	54
2.1.7. PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	56
2.1.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	56
CAPÍTULO III	57
RESULTADOS	57
3.1. VERIFICACIÓN DE LA PRECISIÓN DE LA PRUEBA ELECSYS ANTI SARS-CoV-2	58

3.1.1. ESPECIFICACIONES DEL DESEMPEÑO PARA PRECISIÓN SEGÚN FABRICANTE	59
3.1.2. RESULTADOS DE LA VERIFICACIÓN PARA LA PRECISIÓN	59
3.2. VERIFICACIÓN DE LA SENSIBILIDAD DIAGNOSTICA.....	60
3.2.1. ESPECIFICACIONES DEL DESEMPEÑO PARA SENSIBILIDAD SEGÚN FABRICANTE	63
3.2.2. RESULTADOS DE LA VERIFICACIÓN DE LA SENSIBILIDAD EN SUEROS CON 7 A 13 DÍAS POSTERIOR A CONFIRMACIÓN POR RT-PCR	63
3.2.3. RESULTADOS DE LA VERIFICACIÓN DE LA SENSIBILIDAD EN SUEROS CON ≥ 14 DÍAS POSTERIOR A CONFIRMACIÓN POR RT-PCR.....	65
3.3. VERIFICACIÓN DE LA ESPECIFICIDAD DIAGNOSTICA.....	66
3.3.1. ESPECIFICACIONES DE DESEMPEÑO PARA ESPECIFICIDAD SEGÚN FABRICANTE	68
3.3.2. RESULTADOS DE LA VERIFICACIÓN DE ESPECIFICIDAD.....	68
CAPÍTULO IV	70
DISCUSIÓN	70
4.1 DISCUSIÓN	71
CAPÍTULO V	77
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	77
5.1 CONCLUSIONES	78
5.2 RECOMENDACIONES.....	79
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	86
ANEXO 2: INSERTO REACTIVO ELECSYS ANTI-SARS-COV-2.....	87
ANEXO 3: INSERTO CONTROL ANTI SARS-COV-2.....	93
ANEXO 4: PLANTILLA EP 15 A3 VERIFICACIÓN DE LA PRECISIÓN.	96
ANEXO 5: CRITERIOS DE ACEPTABILIDAD PARA LA VERIFICACIÓN DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD	98
ANEXO 6: CARTA SOLICITUD PARA EJECUCIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	99
ANEXO 7: CARTA DE AUTORIZACIÓN PARA EJECUCIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	100

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación de coronavirus de importancia médica	15
Tabla 2: Protocolos para la detección de SARS CoV 2 autorizados por la OMS	31
Tabla 3: Interpretación de resultados en la detección de SARS CoV 2.....	36
Tabla 4: Resultados PreciControl Anti SARS CoV 2 nivel 1.....	58
Tabla 5: Resultados PreciControl Anti SARS CoV 2 nivel 2.....	58
Tabla 6: Especificaciones de desempeño para precisión.....	59
Tabla 7: Resultado Elecsys Anti SARS CoV 2 pacientes 7-13 días tras confirmación RT-PCR COVID 19.....	61
Tabla 8: Resultado Elecsys Anti SARS CoV 2 pacientes ≥ 14 días tras confirmación RT-PCR COVID 19.....	62
Tabla 9: Especificaciones de desempeño para sensibilidad.....	63
Tabla 10: Resultados de sueros con 7 a 13 días posterior confirmación RT-PCR.....	64
Tabla 11: Resultados de sueros con ≥ 14 días posterior confirmación RT-PCR.....	65
Tabla 12: Resultados de Elecsys Anti SARS CoV 2 con serología negativa.....	67
Tabla 13: Especificaciones de desempeño para especificidad.....	68
Tabla 14: Resultados de sueros con ausencia de anticuerpos SARS CoV 2.....	68

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Casos COVID 19 notificados a la OMS, febrero 2021.....	17
Gráfico 2: Muertes COVID 19 notificados a la OMS, febrero 2021.....	18
Gráfico 3: Países con nuevos casos COVID 19 notificados a la OMS, febrero 2021.....	18
Gráfico 4: Nuevos casos COVID 19 reportados, febrero 2021.....	19
Gráfico 5: Casos reportados por departamentos, febrero 2021.....	20
Gráfico 6: Casos de defunciones por COVID 19, febrero 2021.....	20
Gráfico 7: Mortalidad acumulada a nivel nacional y regional por COVID-19.....	21

RESUMEN

Introducción: El brote de la nueva infección por SARS CoV2 se ha extendido rápidamente por China y por muchos países siendo considerado un problema en la salud pública de interés internacional, el diagnóstico es realizado por la técnica moléculas de RT-PCR, sin embargo existe la necesidad urgente de contar con otros métodos que sean rápidos y precisos para poder identificar rápidamente a la gran cantidad de pacientes infectados, portadores asintomáticos, previniendo la transmisión del virus y asegurando un oportuno tratamiento. Aunque las distintas pruebas son validadas por el fabricante es necesario que los laboratorios confirmen su desempeño antes de su uso rutinario y esto se realiza verificando las características de su desempeño y demostrar que el laboratorio puede cumplir los requerimientos propuestos por el fabricante para su uso. **Objetivo:** Verificar el desempeño analítico de la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 para la detección cualitativa de anticuerpos contra el COVID 19 en el analizador inmunológico automatizado Cobas e 411. **Diseño metodológico:** Estudio descriptivo, observacional, prospectivo, transversal. Se realizó la verificación del desempeño analítico del inmunoensayo Elecsys Anti SARS CoV 2 evaluando la precisión por repetibilidad, precisión intermedia, sensibilidad y especificidad según los lineamientos descritos en la *“Directriz para la validación y verificación de los procedimientos de análisis cualitativos en los laboratorios clínicos”* elaborado por el Instituto Nacional de la Calidad (INACAL). **Resultados:** En el estudio de precisión por repetibilidad se obtuvo un CV% de 2.62% y 1.36 % a partir de controles internos nivel 1 y 2 respectivamente y un CV% de 3.04% y 2.26% en condiciones de precisión intermedia. La sensibilidad obtenida fue del 80% (IC 58.41 - 91.93%) en pacientes con 7 a 13 días tras confirmación por RT-PCR y 100% (IC 88.65% - 100%) en pacientes con más de 14 días. La especificidad obtenida fue del 100% con un IC de 91.24% - 100%. **Conclusiones:** El estudio demostró que el ensayo inmunológico es una prueba altamente sensible y específica que cumple con las especificaciones del fabricante verificando su uso en el laboratorio

Palabras clave: Precisión, sensibilidad, especificidad, SARS CoV 2.

ABSTRACT

Introduction: The outbreak of the new SARS CoV2 infection has spread rapidly in China and in many countries, being considered a problem in public health of international interest, the diagnosis is made by the RT-PCR molecule technique, however there is the Urgent need for other methods that are fast and accurate to be able to quickly identify the large number of infected patients, asymptomatic carriers, preventing the transmission of the virus and ensuring timely treatment. Although the different tests are validated by the manufacturer, it is necessary for laboratories to confirm their performance before routine use and this is done by verifying the characteristics of their performance and demonstrating that the laboratory can meet the requirements proposed by the manufacturer for their use. **Objective:** To verify the analytical performance of the Elecsys Anti SARS CoV 2 test for the qualitative detection of antibodies against COVID 19 in the Cobas e 411 automated immunological analyzers. **Methodological design:** descriptive, observational, prospective, cross-sectional study. The analytical performance of the Elecsys Anti SARS CoV 2 immunoassay was verified by evaluating the precision by repeatability, intermediate precision, sensitivity, and specificity according to the guidelines described in the "Guideline for the validation and verification of qualitative analysis procedures in clinical laboratories" prepared by the National Institute of Quality (INACAL). **Results:** In the precision by repeatability study, a CV% of 2.62% and 1.36% was obtained from internal controls level 1 and 2 respectively, and a CV% of 3.04% and 2.26% under intermediate precision conditions. The sensitivity obtained was 80% (CI 58.41 - 91.93%) in patients with 7 to 13 days after confirmation by RT-PCR and 100% (CI 88.65% - 100%) in patients with more than 14 days. The specificity obtained was 100% with a CI of 91.24% - 100%. **Conclusions:** The study showed that the immunological test is a highly sensitive and specific test that meets the manufacturer's specifications, verifying its use in the laboratory.

Keywords: Precision, sensitivity, specificity, SARS CoV 2.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El brote de la nueva infección por SARS CoV2 (síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2) ha logrado extenderse rápidamente por China y por muchos países siendo catalogado como un grave problema en la salud pública a nivel internacional y aunque la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) es el método estándar para el diagnóstico de la infección, estas pruebas tienen muchas limitaciones y tasa de falsos negativos. Es por eso que existe la necesidad urgente de contar con otros métodos que sean rápidos y precisos para poder identificar rápidamente a la gran cantidad de pacientes infectados, portadores asintomáticos previniendo la transmisión del virus y asegurando un oportuno tratamiento.¹

En diciembre del 2019 en China en la provincia de Wuhan se registraron casos de infección con coronavirus de una nueva cepa que infecta a los humanos el cual recibió el nombre de SARS CoV2, esta infección se ha extendido a nivel mundial siendo declarado por la OMS como una pandemia. En el Perú el número de contagios al igual que en otros países es elevado y sigue en incremento al igual que el número de fallecidos. Aunque el método diagnóstico estándar es el RT-PCR, se requiere incluir de forma complementaria las pruebas serológicas cuyo fundamento es la identificación de anticuerpos de tipo IgG e IgM contra el virus, disminuyendo el tiempo de espera para la entrega de resultados a fin de descartar pacientes con sospecha de infección, mejorando el diagnóstico de la enfermedad y conteniendo el contagio de la infección.²

En la actualidad se está haciendo frecuente el uso de las pruebas serológicas como complemento al seguimiento de pacientes en la infección por COVID 19 generando expectativa a nivel mundial, y aunque las distintas pruebas son validados por el fabricante es necesario que los laboratorios confirmen su desempeño antes de su uso rutinario mediante la verificación del desempeño analítico de las pruebas y demostrar que cumple con los parámetros establecidos por el fabricante para el uso en el laboratorio.³ En el mercado existen varias marcas de Kits comerciales para la detección de anticuerpos frente al SARS-CoV 2, la mayoría usan el método de inmunocromatográfica denominadas

pruebas rápidas, donde es posible obtener resultados en menos de 15 minutos, también existen técnicas de ELISA o quimioluminiscencia que son más sensibles y específicas.⁴

El propósito de todo laboratorio clínico es la de generar resultados de análisis, oportunos, confiables y relevantes para la toma de decisiones clínicas, para ello los datos que se informan deben ser obtenidos con procedimientos precisos y exactos. En las últimas décadas los avances tecnológicos en el laboratorio clínico han llevado el desarrollo progresivo de los equipos, llegando a ser el proceso automatizado; sumando a esto la creciente velocidad en la aparición de diversas pruebas diagnósticas ha creado la necesidad urgente de evaluar los procesos y así poder asegurar la calidad en los procedimientos usados en el laboratorio clínico.⁵

El laboratorio clínico debe de comprobar antes de sus uso que puede emplear correctamente los procesos de las pruebas que han sido validados por el fabricante y esto bajo las condiciones propias de operación como analizador, calibración, personal profesional, población, condiciones ambientales, entre otros, generando así evidencia objetiva que confirmen su aplicación correcta.⁶

Según la Norma Técnica Peruana NTP ISO 15189 *“Los procedimientos de análisis validados utilizados sin modificaciones se deben someter a una verificación independiente por parte del laboratorio antes de ser introducidos en el uso de rutina”* la verificación se debe confirmar con evidencia que las características de desempeño descritas por el fabricante para el procedimiento se han cumplido.⁷

La verificación de las pruebas diagnósticas evalúa el desempeño del método y establece que se cumplan los requisitos para las aplicaciones analíticas establecidas por el fabricante en las propias condiciones del laboratorio. Como resultado de la situación de emergencia en la salud ocasionada por el COVID 19 existe una gran oferta de ensayos serológicos disponibles en el mercado y antes de ser usadas en el país, los laboratorios deben verificar y demostrar su eficacia frente a la prueba molecular RT PCR considerada como Gold estándar para la detección de SARS CoV 2, demostrando evidencia objetiva de la verificación del desempeño en la precisión, sensibilidad, especificidad, entre otros.⁸

En el laboratorio clínico Precisa de la Clínica SANNA del Golf, se realizan anualmente más de 72000 atenciones teniendo como objetivo proporcionar resultados confiables y oportunos que faciliten la toma de decisiones en la salud de los pacientes. El laboratorio se caracteriza por procesar muestras de todo tipo de pacientes (recién nacidos, pediátricos, adultos y oncológicos), además de las diferentes patologías debido a múltiples factores, esto conlleva a la necesidad de obtener resultados con mayor precisión y exactitud. Como producto de la necesidad urgente de usar pruebas que complementen el diagnóstico de esta nueva pandemia, se está implementando la prueba de detección de anticuerpos Anti SARS CoV 2 de forma automatizada por el método de ECLIA (electro quimioluminiscencia) de la casa comercial ROCHE, prueba reciente que no cuenta con un programa de control de calidad Inter laboratorial definido ni mucho menos un control de calidad externo.

1.1. DESCRIPCIÓN DE ANTECEDENTES

En la actualidad es deber de los laboratorios clínicos alcanzar la calidad en los servicios de análisis clínicos demostrando competencia y aseguramiento de los resultados. Muchas instituciones de salud a nivel nacional a pesar de conocer la importancia de un sistema de calidad en los procesos, no están preparados para poner en práctica las normas de calidad y esto puede ser por la falta de compromiso de la alta dirección, la capacitación o la inversión.⁹

Existen muchas guías para la verificación de métodos cuantitativos, pero para los métodos cualitativos los lineamientos no están bien definidos, se tiene las guías internacionales como el protocolo de la CLSI (Clinical and laboratory Standart Institute) EP 12 A2 “User Protocol For Evaluation of Qualitive test Performance”, en Perú el organismo público encargado de promover y asegurar el cumplimiento de la política nacional de la calidad es el Instituto Nacional de calidad INACAL quien ha propuesto los lineamiento para la verificación de métodos cualitativos con su “Directriz para la validación y verificación de los procedimientos de análisis cualitativos en los laboratorios clínicos”, documento que es usado como referencia en el presente estudio.¹⁰

En Singapur (2020)¹¹, Lau y colaboradores evaluaron el rendimiento de la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 (Roche Diagnostica) en los analizadores inmunológicos Cobas e801 / e602. Verificaron la precisión Inter ensayo de la prueba usando controles internos de primera opinión, obteniendo un coeficiente de variación del 2.9% para el control negativo y un coeficiente de variación de 5.1% para el control positivo, la sensibilidad obtenida fue del 97.1% a los 14 dias posterior a positividad confirmada por RT-PCR (n= 205), una sensibilidad del 100% en sueros con ≥ 21 dias posterior a confirmación por RT-PCR (n= 144). La especificidad obtenida fue del 100% a partir de sueros de pacientes del 2019 (n= 349). Demostrando en el estudio que la prueba de Elecsys presenta una buena precisión con un rendimiento excelente para la sensibilidad y especificidad.

En Alemania (2020)¹², Kohmer y colaboradores evaluaron el rendimiento de cuatro inmunoensayos automatizados que detectan anticuerpos anti SARS CoV 2: Abbott Architect i2000 (utiliza como antígeno proteínas N), analizador Roche Cobas e411 (proteínas N, sin diferenciar entre anticuerpos IgA, IgM o IgG), LIAISON plataforma XL (basada en proteínas S1 y S2), VIRCLIA (basado en proteínas S1 y N) en comparación con dos ensayos ELISA (Euroimmun SARS CoV 2 IgG (basado en proteínas S1) y Virotech SARS CoV 2 ELISA de IgG (basado en proteína N), en el estudio evaluaron 45 sueros RT-PCR positivo a SARS CoV 2 y 19 sueros negativos, los resultados de sensibilidad y especificidad obtenidos fueron: 77.8 % y 100% para SARS CoV-2 IgG (Abbott), 75.6% y 97% para Roche Cobas e411, 75.6% y 100% para LIAISON, 89% y 100% para VIRCLIA, 71.1% y 100% para ELISA Euroimmun y 66.6% con 100% para Virotech SARS CoV 2 ELISA, se demostró que los ensayos evaluados en su estudio son actualmente elegibles principalmente para investigaciones epidemiológicas.

En Francia (2020)¹³, Nicol y colaboradores evaluaron el rendimiento de tres inmunoensayos para identificar la presencia de anticuerpos anti SARS CoV 2, dos automatizados (Abbott CLIA IgG y Euroimmun ELISA IgA / IgG) y uno de flujo lateral (LFIA IgG-IgM). Se muestrearon 293 pacientes con resultado positivo por RT-PCR para COVID-19, de los cuales se encontró una sensibilidad global para IgG alrededor de 80% para CLIA, ELISA y LFIA, la sensibilidad para detección de IgG >14 días después de la aparición de síntomas fue del 100% en todos los ensayos, la especificidad general para IgG fue mayor para CLIA y LFIA (más del 98%) en comparación con el ELISA (95.8%), a partir del estudio se observa que existe una excelente sensibilidad en la identificación de anticuerpos IgG anti SARS CoV 2 >14 días después de inicio de los síntomas en todos los inmunoensayos demostrando que las pruebas serológicas pueden ser útiles para confirmar infección COVID-19 pasado o para estudios epidemiológicos 15 días después de inicio de los síntomas.

En China (2020)¹⁴ Liu y colaboradores evaluaron el desempeño analítico del ensayo inmunológico Elecsys Anti SARS CoV 2 en el equipo automatizado Cobas e801, evaluaron la precisión por repetibilidad y precisión total obteniendo un coeficiente de

variación de 3.3% para repetibilidad y 3.6% para precisión total, la sensibilidad en sueros con 7 a 13 días posterior a confirmación por RT-PCR (n= 35) fue de 74.3% (IC al 95% 56.7 – 87.5%) y la sensibilidad entre 14 – 20 días posterior a confirmación (n= 24) fue del 95.8% (IC al 95% 78.9 – 99.9%). Para el estudio de especificidad se evaluaron muestras de pacientes de antes de diciembre del 2019 (n=79) donde se observó una especificidad del 100%.

En Alemania (2020)¹⁵, Muench y colaboradores evaluaron el desempeño del inmunoensayo Elecsys Anti SARS CoV 2 (Roche Diagnostica) desarrollado para proporcionar una detección precisa y confiable de anticuerpos contra el “síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2” o SARS CoV 2. La sensibilidad del inmunoensayo en pacientes con infección previa por SARS CoV 2 confirmada por PCR fue del 85.3% (IC del 95%, 78.6–90.6) a los 7 a 13 días posteriores a la confirmación por PCR (n=185) y 99.5% (IC del 95%, 97.0 – 100.0%) a los 14 días posteriores a la confirmación por PCR (n=150). La especificidad general (n= 10,453) fue del 99.80% (IC del 95%, 99.69 a 99.88%). En este estudio se demostró una alta sensibilidad (99.5% a los 14 días posteriores a la confirmación por PCR) y especificidad (99.80%), lo que respalda su uso como herramienta para la identificación de infecciones pasadas por SARS-CoV-2.

En Bélgica (2020)¹⁶, Herroelen y colaboradores evaluaron el rendimiento de 7 ensayos serológicos para identificación de SARS CoV 2 entre ellos el inmunoensayo Elecsys Anti SARS CoV 2 en el analizador automatizado cobas e601, demostrando una sensibilidad del 92.9% (IC al 95% de 80.5-98.5%) en pacientes con 10 – 20 días tras confirmación por RT-PCR (n=42) y una especificidad del 100% (n=56) en muestras de pacientes obtenidas antes de la pandemia, demostrando un buen desempeño de la prueba para el monitoreo de la enfermedad.

En Austria (2020)¹⁷, Egger y colaboradores evaluaron el desempeño analítico del inmunoensayo Elecsys Anti SARS CoV 2 en el analizador automatizado cobas e801 (Roche Diagnostica), al evaluar la precisión con muestras de pacientes, se encontró un coeficiente de variación por repetibilidad del 3% y un coeficiente de variación total de 5%

para suero de pacientes negativos (COI 0.09), un $\%CV_R$ de 3% y un $\%CV_{WR}$ de 7% para sueros positivos (COI 7.0), de un total de 104 pacientes con enfermedad confirmada por RT-PCR se demostró una sensibilidad de 76% entre los días 11-15 posterior a confirmación por RT-PCR (n= 17), una sensibilidad del 100% en pacientes con 16 - 22 días posterior a confirmación por RT-PCR (n= 18), la especificidad encontrada fue del 99.8% en sueros de pacientes de diciembre del 2019 (n= 457). Concluyendo que la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 posee una alta sensibilidad en pacientes con más de 15 días de infección y una especificidad casi del 100%, siendo útil para en el seguimiento en los casos de infección.

En el Reino Unido (2020)¹⁸, Harb y colaboradores realizaron un estudio en la Universidad de Oxford y evaluaron el desempeño analítico de 3 ensayos inmunológicos para la identificación de anticuerpos anti COVID 19: Abbott IgG Architect i2000 (Abbott Laboratories), LIAISON SARS CoV 2 S1/S2 IgG en LIAISON XL (Diasorin Inc.) y Elecsys Anti SARS CoV 2 total en Cobas e601 (Roche Diagnostics), las sensibilidades encontradas fueron de 95.31% (IC del 95%: 87.10 - 98.72), 90.77% (IC del 95%: 81.29 - 95.70) y 95.38% (IC del 95%: 87.29 - 98.74) respectivamente (n= 65). Las especificidades de los ensayos de Abbott, Diasorin y Roche fueron del 99.7% (IC del 95%: 98.33 a 99.98), 97,67% (IC del 95%: 95.48 a 98.82) y 100,00% (IC del 95%: 97.35 a 100.00) respectivamente (n=336).

En Alemania (2020)¹⁹, Haselmann y colaboradores realizaron un estudio que tuvo como objetivo evaluar el rendimiento de las pruebas de inmunoensayos comerciales lanzados recientemente. Se analizaron 51 muestras de suero de 26 pacientes con diagnóstico confirmada para COVID 19 después del final de la cuarentena y 25 pacientes de control utilizando inmunoensayos Elecsys Anti SARS CoV 2 Roche en el analizador cobas e411, Euroimmun y Epitepe para evaluar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico. En general, se determinó una sensibilidad diagnóstica del 92.3%, 96.2% y 100% con una respectiva especificidad diagnóstica del 100%, 100% y 86% para los inmunoensayos de Roche, Euroimmun y Epitepe.

En Italia (2020)²⁰, Padoan y colaboradores evaluaron el rendimiento analítico y clínico de 5 ensayos inmunológicos para la identificación de anticuerpos anti SARS CoV 2, de los cuales figura el ensayo Elecsys Anti SARS CoV 2 en el analizador automatizado cobas e411. Para el estudio de precisión evaluaron muestras de pacientes en dos niveles distintos obteniendo un resultado en condiciones de repetibilidad para el nivel 1 de 1.21% y precisión intermedia de 2.84% para el nivel 2 un %CVR de 0.87% y un %CV_{WL} de 2.83% demostrando una precisión aceptable. La sensibilidad se evaluó en 184 muestras de pacientes RT-PCR positivo para COVID19 y la especificidad a 54 pacientes con RT-PCR negativo, la sensibilidad obtenida fue del 89.4% (IC del 95% 81.9-94.6) para pacientes con más de 12 días de inicio de síntomas y una especificidad del 97.6% (IC del 95% 87.4-99.9). Los resultados confirmaron que todos los inmunoensayos tenían una excelente especificidad, mientras que la sensibilidad variaba entre los inmunoensayos, dependiendo del intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la toma de muestra.

En Canadá (2021)²¹, Higgins y colaboradores evaluaron el inmunoensayo Elecsys anti SARS CoV 2 de Roche, analizaron muestras de 167 pacientes con RT-PCR positiva y 103 muestras de control utilizando el ensayo Elecsys Anti SARS CoV 2 en el analizador cobas e411 (Roche Diagnostica). El ensayo Elecsys anti SARS CoV2 se reportó una sensibilidad de 84.0% en pacientes 15-30 días posterior a la confirmación por PCR y una especificidad del 100%, la imprecisión fue < 2% el cual verifica a lo declarado por el fabricante (4%). Se obtuvo una sensibilidad menor a lo declarado por el fabricante (98,8%) en pacientes con más de 14 días después de la confirmación por PCR, esto puede deberse a las características de la población de estudio particularmente a la gran población inmunodeprimida.

En Perú (2020)²² la casa comercial Roche y el Instituto Nacional de Salud realizaron la verificación de la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 para la identificación de anticuerpos anti SARS CoV 2 en 130 muestras (60 muestras RT-PCR positiva y 70 muestras negativas a SARS CoV 2), a partir del estudio se demostró una sensibilidad del 96.67% y una especificidad del 98.57% con un índice de confianza de 77.1% - 95.1% y 95.08% - 100% respectivamente.

1.2. IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

Hoy en día es indispensable que los pacientes puedan elegir laboratorios que puedan asegurar la competencia técnica de sus procedimientos y que garanticen que las decisiones clínicas sean tomadas a partir de resultados confiables con mínimos riesgos para la seguridad del paciente y con calidad en el diagnóstico.

La identificación temprana de la infección por COVID 19 es primordial en el manejo de la propagación de esta enfermedad, esta se puede identificar según el estado de exposición, síntomas e imágenes radiológicas, pero la confirmación se realiza mediante la detección de ARN viral por la prueba de transcripción inversa en tiempo real RT PCR prueba más sensible y precisa para confirmar la infección por COVID 19, pero en la práctica existe el riesgo de reportar resultados falsamente negativos debido a varios factores como la calidad en la recolección de la muestra, las diferentes fuentes de reactivos para PCR, fluctuaciones de carga viral en las distintas fases de la enfermedad o incluso en la realización de los múltiples pasos de la PCR.²³

A esto se puede sumar los tiempos de respuesta largos entre 2 a 3 horas para la generación de resultados y el procedimiento complicado, que requiere laboratorios certificados, equipos costosos y personal altamente capacitado. Todas estas limitaciones hacen que la RT-PCR no sea tan eficaz en el diagnóstico, detección rápida y sencilla en el manejo de pacientes, impidiendo la eficacia de la contención del brote. Todo esto exige que se produzcan pruebas más rápidas, fáciles de usar con una sensibilidad y precisión alta permitiendo identificar rápidamente a los pacientes infectados y brindarles un tratamiento oportuno previniendo la transmisión del virus.¹

En la actualidad el incremento de casos asintomáticos hace que la seroprevalencia real siga siendo desconocida. En el mercado se están comercializando múltiples pruebas de detección de anticuerpos contra el SARS CoV 2 en un corto periodo de tiempo con requisitos mínimos de validación debido a la necesidad urgente.²⁴

La identificación de anticuerpos es una herramienta que podría ayudar al diagnóstico de pacientes con sospecha de COVID 19, aquellos que puedan tener un resultado negativo al PCR o quienes no se toman muestras en el momento agudo de la enfermedad ya sea por la falta de recursos o por la complejidad de la prueba. Se calcula que la producción de anticuerpos contra el SARS CoV 2 ocurre entre 7 a 14 días posterior al inicio de síntomas, tiempo donde la sensibilidad de la prueba molecular disminuye. La detección de anticuerpos también es útil en pacientes que presentan la infección de forma asintomática, a su vez proporcionan información epidemiológica sobre el número de pacientes infectados pudiéndose tomar medidas de contención más eficaces por parte de los gobiernos. En la actualidad están saliendo al mercado numerosas pruebas que detectan anticuerpos IgM / IgG, sin embargo existe la preocupación sobre la calidad y el desempeño de estas pruebas para la identificación del SARS CoV 2.²⁵

Para disminuir la propagación de la infección del SARS CoV 2 es necesario disponer de métodos eficaces para su identificación, se sabe que las manifestaciones clínicas de esta enfermedad no son específicas, se puede observar desde complicaciones respiratorias hasta la forma asintomática, es por eso que se requieren de pruebas de diagnóstico altamente sensibles y específicas de manejo sencillo y rápido.²⁶

La identificación de pacientes con infección asintomática de COVID 19 es un desafío en la prevención de la enfermedad, un individuo con una infección oculta que no presenta síntomas es considerado un foco infeccioso si permanece junto a las personas sin estar en cuarentena.²⁴ Las pruebas serológicas pueden ser útiles junto a los hallazgos clínicos de la infección por COVID 19 para el monitoreo epidemiológico y control de brotes, pero todas estas pruebas tienen que ser verificadas por el laboratorio asegurando que cumplan todas las especificaciones que indica el fabricante en las propias condiciones del laboratorio para poder emitir resultados confiables.²⁷

Según la Norma Técnica Peruana en el apartado 5.5.1.2, todo procedimiento usado en el análisis clínico y que estén validados por el fabricante deberán ser verificados antes de ser utilizados para el procesamiento de muestras de rutina, a su vez el laboratorio debe

confirmar mediante la obtención evidencia objetiva que se han cumplido con las características de desempeño del procedimiento.⁷

La CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) establece que antes de usar una nueva prueba, el laboratorio clínico debe evaluar el desempeño. La legislación Estadounidense de laboratorios CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) establece que antes de emitir resultados los laboratorios deben verificar el desempeño de las pruebas que el fabricante brinda en el inserto del reactivo.²⁸

Verificar el desempeño de las pruebas es una actividad que debe realizarse como buenas prácticas de laboratorio y la realización del presente trabajo resultaría útil como guía en la evaluación del desempeño analítico para las distintas pruebas que se estén lanzando al mercado, asegurando que los ensayos usados en la identificación de la infección por SARS CoV 2 en el laboratorio clínico puedan generar resultados que sean clínicamente útiles en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. OBJETIVO GENERAL

- Verificar el desempeño analítico de la prueba Elecsys anti SARS CoV 2 en la detección cualitativa de anticuerpos anti SARS CoV 2 en el analizador inmunológico automatizado Cobas e 411.

1.3.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

- Verificar la precisión en condiciones de repetibilidad de la prueba Elecsys anti SARS CoV 2 en la detección cualitativa de anticuerpos anti SARS CoV 2 en el analizador inmunológico automatizado Cobas e 411.
- Verificar la precisión intermedia de la prueba Elecsys anti SARS CoV 2 en la detección cualitativa de anticuerpos anti SARS CoV 2 en el analizador inmunológico automatizado Cobas e 411.
- Verificar la sensibilidad diagnóstica y el intervalo de confianza de la prueba Elecsys anti SARS CoV 2 para la detección cualitativa de anticuerpos anti SARS CoV 2 en el analizador inmunológico automatizado Cobas e 411.
- Verificar la especificidad diagnóstica y el intervalo de confianza de la prueba Elecsys anti SARS CoV 2 en la detección cualitativa de anticuerpos anti SARS CoV 2 en el analizador inmunológico automatizado Cobas e 411.

1.4. BASES TEÓRICAS

1.4.1. BASE TEÓRICA

Taxonomía

Los coronavirus pertenecen a la familia de Coronaviridae, incluida en el orden Nidovirales, esta familia conforma a las subfamilias Torovirinae formada por los géneros Torovirus y Bafinivirus y la subfamilia Orthocoronavirinae dividida en los géneros Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus, que incluyen más de 20 especies que afectan vertebrados entre ellos mamíferos y aves.²⁹

Etiología

Los coronavirus son un grupo de virus ARN que pueden causar enfermedades leves a graves en animales, se han presentado casos de infección por otros coronavirus que afectan a humanos como el alfacoronavirus y los betacoronavirus capaces de producir resfrío o neumonía, pero han surgido 2 coronavirus en animales que producen enfermedad grave en los seres humanos, en el 2002 apareció el SARS CoV “coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave” y el MERS CoV “coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio” en el 2003. En la provincia de Wuhan en China se presentaron casos de neumonía grave a inicios del 2020, donde se pudo identificar un betacoronavirus diferente al MERS CoV y al SARS CoV, este nuevo virus fue denominado SARS CoV 2 (coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2) por el Comité internacional de Taxonomía de los Virus (ICTV) el 11 de febrero del 2020, ese mismo día la Organización Mundial de la Salud denominó como COVID 19 a la enfermedad que producía este virus.³⁰

Los coronavirus que poseen importancia en salud medica son 7 y son clasificados como coronavirus adquiridos en la comunidad (coronavirus humanos) y coronavirus zoonótico (tabla 1), el origen de los coronavirus de importancia en la salud medica puede originarse en los animales en especial el betacoronavirus, el cual se ha descubierto que se encuentran

filogenéticamente relacionados con el coronavirus presente en murciélagos, el cual el hombre pudo haberse infectado de forma directa o por un hospedero intermediario, como lo fue la civeta para el SARS CoV y el dromedario para el MERS CoV.³¹

Tabla 1: Clasificación de coronavirus de importancia médica.

Adquiridos en la comunidad (con enfermedad respiratoria leve)
HCoV 229E
HCoV OC43
HCoV NL63
HCoV HKU-1
zoonóticos (asociados con enfermedad respiratorio grave)
SARS-CoV. Coronavirus síndrome respiratorio agudo severo (SARS)
MERS-CoV. Coronavirus síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS)
SARS-CoV-2. Coronavirus de COVID-19
CoV: coronavirus; HCoV: coronavirus humano

Fuente: Diaz F. (2020)³¹

Estructura viral

Los coronavirus estructuralmente son virus esféricos y tienen un diámetro de 100-160 nm, que presentan ARN de una sola cadena con polaridad positiva con un tamaño de 26 a 32 kilobases.²⁹ Su estructura está conformada por una nucleocápside cuya función es proteger el material genético y está conformada por la proteína de la nucleocápside (N) que se une al genoma del virus adoptando la forma de rosario, la envoltura está formada por una capa lipídica y se encuentra anclada en ella tres proteínas, la proteína de envoltura (E), de membrana (M) y spike o espícula (S) esta última que brinda el aspecto de una corona al virus y facilita la unión con el receptor permitiendo la fusión con la membrana celular del hospedero (figura 1).³²

La proteína estructural spike (S) facilita que el virus se una con su receptor en la célula hospedera, la proteína (M) mantiene la curvatura de la membrana y mantiene la unión con la nucleocápside, la proteína (E) permite el ensamblaje y liberación del virus.³³

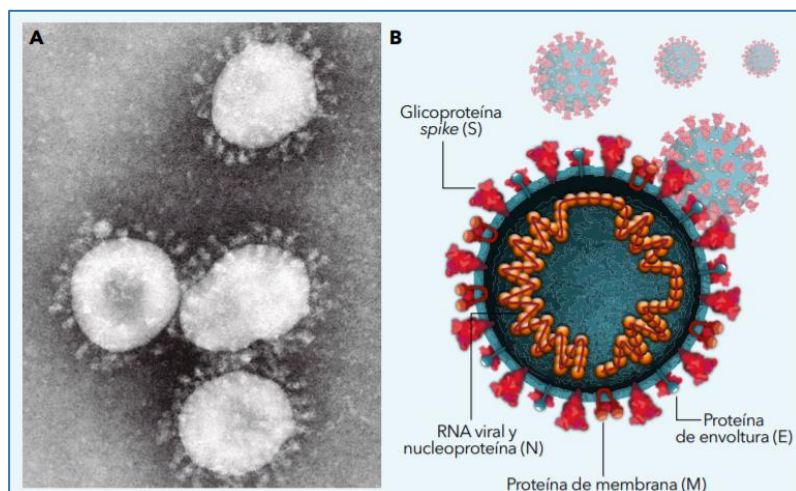


Figura 1: A) Coronavirus, microfotografía. B) Estructura del virus.
Fuente: Días F, *et al.* (2020)³¹

Epidemiología

Situación Epidemiológica de COVID-19 a nivel mundial.

En la república de China a finales del mes de diciembre del 2019, se reportaron casos de neumonía de origen desconocido, posteriormente el 9 de enero del 2020 el centro para el control y prevención de enfermedades de ese país identificó un nuevo coronavirus, el 30 de enero del mismo año la OMS declara a la infección como un brote de emergencia sanitaria a nivel internacional y el 11 de febrero es nombrado como enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID 19), el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus (ICTV) anunció como nuevo nombre que causa el COVID-19 al "coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 o SARS-CoV-2".³⁴

Desde la identificación del virus en Wuhan, China, la enfermedad se ha extendido a todo el mundo y se ha registrado una rápida propagación a escala comunitaria, regional e internacional, produciendo el incremento exponencial del número de casos y muertes. En América el primer caso confirmado fue reportado el 20 de enero del 2020 en Estados Unidos y en América Latina fue el país de Brasil donde se notificó el primer caso el 26 de febrero del 2020. Hasta la fecha la enfermedad del COVID-19 se ha propagado a más de

54 países de la región de las Américas y en Perú el primer caso de COVID-19 fue confirmado el 05 de marzo del 2020.³⁵

En la actualidad el número de nuevos casos que se notifican a nivel mundial sigue aumentando, con más de 350 mil casos nuevos en la última semana (8 de febrero 2021) a su vez el número de nuevas muertes a nivel mundial también ha aumentado con casi 9664 nuevas muertes notificadas. Hasta la fecha la OMS ha reportado que a nivel mundial se han producido 105 805 951 casos confirmados de COVID-19, incluyendo 2 312 278 muertes registradas por las autoridades nacionales. Se reporta que la región de América viene reportando el mayor número tanto de casos como de muertes en el 2021 con más de 47 millones de casos reportados y con más de 1 millón de fallecidos seguidamente de la región europea con más de 35 millones de casos reportados y más de 700 mil muertes (grafico 1 y 2).³⁶

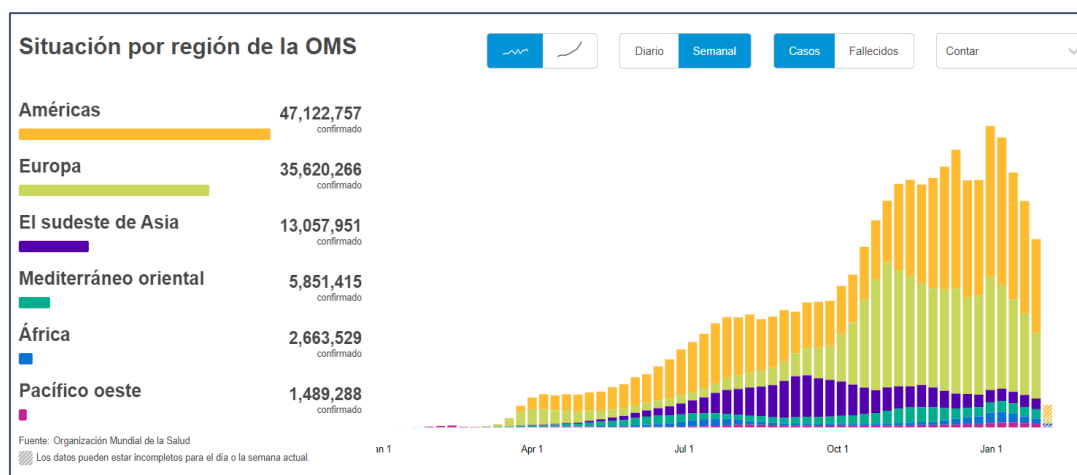


Gráfico 1: Casos COVID-19 notificados a la OMS, febrero 2021.

Fuente: World Health Organization (2021)³⁶

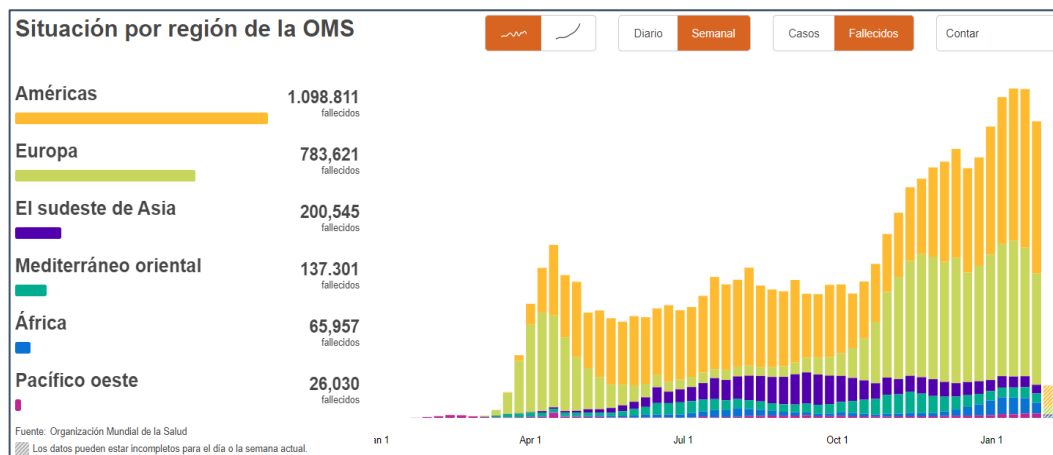


Gráfico 2: Muertes COVID-19 notificados a la OMS, febrero 2021.

Fuente: World Health Organization (2021)³⁶

Los países con más casos reportados de COVID 19 son: Estados Unidos con 26 654 965 casos y un acumulado de 458 544 muertes seguidos del país de la India y Brasil con 10 838 194 y 9 497 795 nuevos casos respectivamente (grafico 3).

Nombre	Casos - total acumulado	Casos : nuevos informes en las últimas 24 horas	Muertes - total acumulado	Muertes : recién notificadas en las últimas 24 horas	Clasificación de transmisión
Global	105.805.951	376.569	2.312.278	9664	
Estados Unidos	26.654.965	106.988	458.544	2809	Transmisión comunitaria
India	10.838.194	11.831	155.080	84	Grupos de casos
Brasil	9.497.795	50.630	231.012	978	Transmisión comunitaria
Federación R...	3.983.197	15.916	77.068	407	Grupos de casos
El Reino Unido	3.945.684	15.845	112.465	373	Transmisión comunitaria
Francia	3.282.220	19.715	78.560	171	Transmisión comunitaria
España	2.913.425	0	60.802	0	Transmisión comunitaria
Italia	2.636.738	11.640	91.273	270	Grupos de casos

Gráfico 3: Países con nuevos casos COVID-19 notificados a la OMS, febrero 2021.

Fuente: World Health Organization (2020)³⁶

Epidemiología del COVID-19 en el Perú

En el Perú el número de casos de infección por COVID-19 confirmados hasta la semana 1 de febrero del 2021, es de 1 866 698 casos positivos reportados, con 42 308 defunciones. Se registra en este mes un incremento de casos reportados con respecto en el mes de enero del 2021 correspondiente a la segunda ola (gráfico 4).³⁷

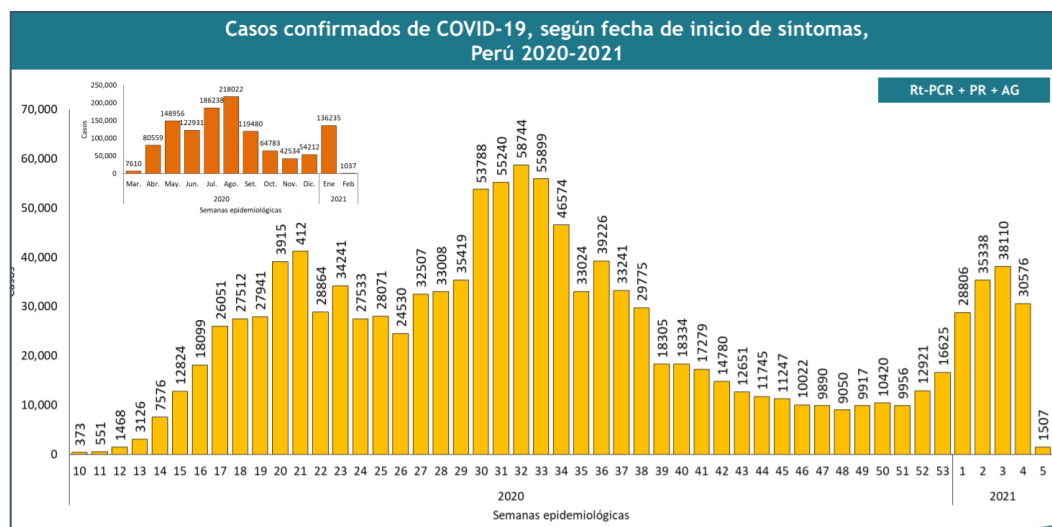


Gráfico 4: Nuevos casos reportados, febrero 2021.

Fuente: Minsa (2021)³⁷

Las regiones que presentan el mayor número de casos son Lima metropolitana 499 225 con 16 799 fallecidos, Arequipa 55 531 casos positivos 1 837 muertes, Callao 50 895 casos positivos con 2 215 muertes, Piura con 47 301 casos y 2 336 muertes. Existen reportes de defunciones por COVID 19 en todas las regiones del Perú y actualmente las tasa de letalidad más altas están presentes en La Libertad con un 6.49%, Lambayeque con 5.69%, en Ica con 5.39%, Piura 4.94% (gráfico 5 y 6).³⁵

Casos Totales					
Región	PCR	PR	AG	Total	% Positividad
Amazonas	2,535	17,227	304	20,066	22.2
Ancash	9,624	25,421	3,823	38,868	19.1
Apurímac	3,068	6,573	452	10,093	10.1
Arequipa	10,981	43,206	1,344	55,531	14.3
Ayacucho	3,599	13,220	660	17,479	19.1
Cajamarca	5,957	23,251	433	29,641	17.5
Callao	15,391	33,684	1,820	50,895	23.3
Cusco	8,936	20,363	1,165	30,464	16.0
Huancavelica	1,382	7,122	268	8,772	13.1
Huanuco	3,107	19,551	1,220	23,878	19.6
Ica	5,826	29,433	2,174	37,433	22.1
Junín	5,923	30,101	1,281	37,305	17.6
La Libertad	6,734	33,771	787	41,292	20.0
Lambayeque	6,312	29,721	307	36,340	21.3
Lima Metropolitana	204,693	277,930	16,602	499,225	16.6
Lima Region	8,735	27,050	1,536	37,321	19.1
Loreto	3,765	23,654	502	27,921	33.4
Madre De Dios	969	8,849	14	9,832	19.9
Moquegua	1,439	16,647	375	18,461	13.6
Pasco	585	7,419	400	8,404	13.1
Piura	3,607	42,326	1,368	47,301	24.1
Puno	2,564	18,962	297	21,823	18.2
San Martín	4,536	23,452	163	28,151	23.9
Tacna	2,826	14,331	625	17,782	16.1
Tumbes	1,681	8,692	234	10,607	19.5
Ucayali	1,368	20,228	217	21,813	28.9
Total general	326,143	822,184	38,371	1,186,698	18.0

Gráfico 5: Casos reportados por departamentos, febrero 2021.

Fuente: Minsa (2021)³⁷

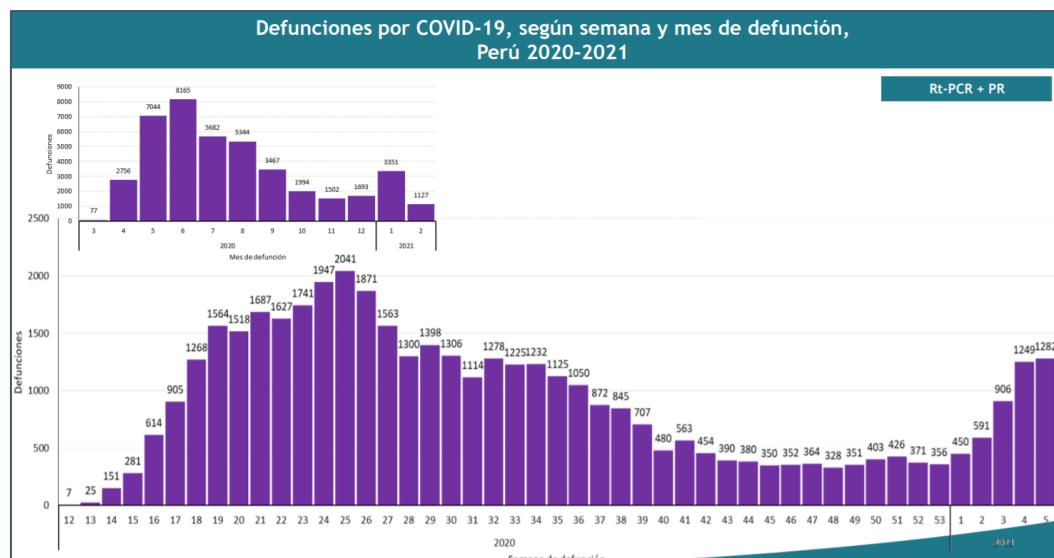


Gráfico 6: Casos de defunciones, febrero 2021

Fuente: Minsa (2021)³⁷

Hasta la primera semana de febrero del 2021, la mortalidad acumulada por COVID-19 se centra en las regiones de la costa, entre ellas Lima metropolitana, Ica, Moquegua, Tumbes, Callao y Lima región. Las regiones de Ancash, La Libertad y Lambayeque no están presente en el cuartil más alto de la mortalidad, pero sobrepasan la tasa de defunciones a nivel nacional (grafico 7).³⁷

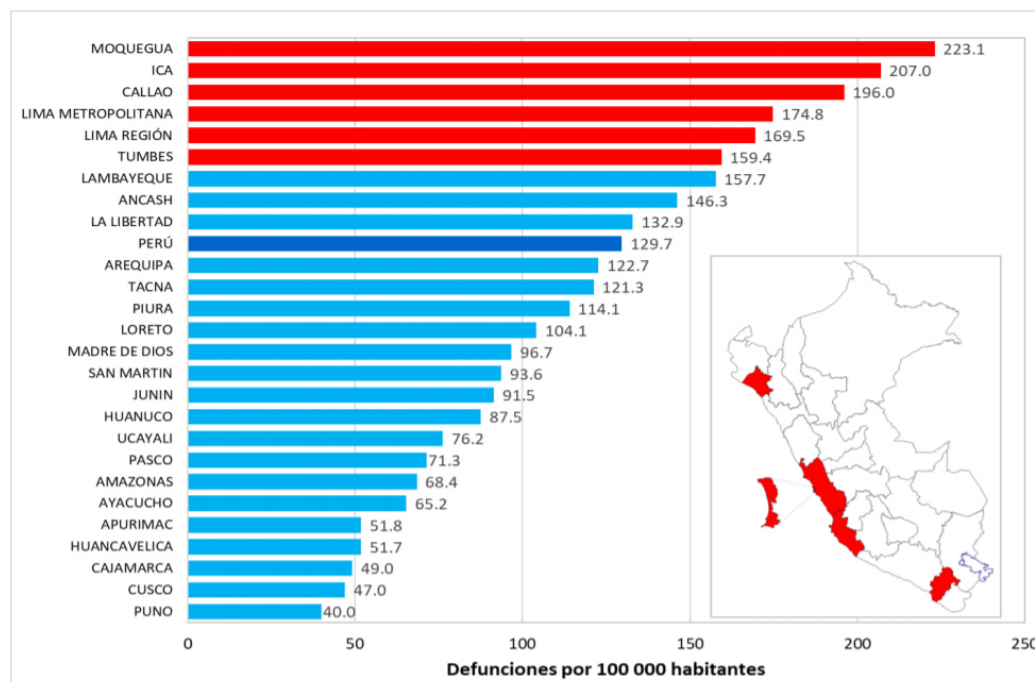


Gráfico 7: Mortalidad acumulada a nivel nacional y regional por COVID-19.

Fuente: Minsa (2021)³⁷

Mecanismo de transmisión

Estudios demuestran que los coronavirus que origina el SARS, el MERS y el SARS CoV 2 podrían estar relacionados con el reservorio natural de algunas especies de murciélagos que viven en el sudeste de Asia.³⁸

La transmisión del virus de SARS CoV2 se produce por contacto entre las personas por medio de las secreciones a partir de una persona infectada, pueden ser por gotitas expulsadas al hablar, estornudar o toser (menor 5 μ m) estos pueden permanecer por largos periodos de tiempo en el aire en forma de aerosoles que pueden extenderse por más de un metro de distancia. El contagio también puede darse por contacto de superficies

contaminadas con el virus, que permitan el acceso por las mucosas, boca, nariz u ojos, otros estudios han demostrado que el coronavirus puede mantener su infectividad en periodos largos de tiempo según el tipo de superficie en la que se encuentran, los factores ambientales y el tamaño del inóculo, por ejemplo sobre el cobre el virus vive 4 horas, en cartón hasta 24 horas, en acero 48 horas y sobre plástico hasta 72 horas³⁹, otros estudios experimentales con altos inóculos (104-107 copias de RNA del virus) demuestran que detectan al virus hasta 3 horas en papel, en madera ropa o vidrio hasta 2 días y en mascarillas quirúrgicas más de 4 días.⁴⁰

Las secreciones respiratorias de pacientes infectados también pueden contaminar las superficies produciendo los fómites, en el cual el virus puede mantenerse viable durante horas a días dependiendo del entorno, el ambiente y el tipo de superficie. Se ha detectado la presencia del virus en orina y heces en algunos pacientes sin embargo no se han publicado informes de transmisión de SARS CoV 2 por estos medios, tampoco hay datos científicos que apunten a la transmisión vertical del virus aunque la información disponible sigue siendo limitada.⁴¹

Replicación

La unión del virus a la célula del hospedero se realiza a partir del receptor denominado “enzima convertidora de angiotensina 2 o ACE 2” presentes en las células del hospedero y que se une a la glicoproteína S (espiga) del virus, estudios demuestran que la afinidad del SARS CoV 2 por la ACE 2 es hasta 20 veces mayor que la del SARS CoV, esta enzima se encuentra presente mayormente en los pulmones, riñón y el corazón participando en la transformación de la angiotensina 1 a 2³¹, la glicoproteína S utiliza la subunidad S1 para unirse con el receptor y la subunidad S2 permite la fusión del virus con las membranas celulares liberando la nucleocápside en el citoplasma de la célula infectada. Cuando se produce esta unión, se activa la proteasa serina transmembrana 2 (TMPRSS2), quien produce la escisión de la ACE 2 y también la activación de la glicoproteína espiga S dando el inicio de la unión y fusión de la membrana celular con el virus y permitiendo el ingreso del virus a la célula. En el citoplasma de la célula se inicia la traducción del RNA

genómico, que al ser de polaridad positiva actúa como RNAm traduciendo los ORFs 1a y 1b permitiendo la síntesis de poliproteínas 1a y 1ab, la transcripción del material genético y replicación del genoma del virus.³⁹ En el retículo endoplasmático rugoso se insertan las glicoproteínas de envoltura recién formadas, las proteínas de nucleocápside junto con el ARN mensajero brotan dentro del compartimiento intermedio Retículo Endoplasmático-Golgi (ERGIC), para posteriormente las vesículas que contienen al virus migren a la membrana celular para ser liberadas e infectar nuevas células.⁴²

Respuesta inmune frente al coronavirus

Cuando el virus ingresa al epitelio respiratorio por medio de gotículas de un paciente infectado (al toser, hablar o estornudar) este dependerá de la dosis del inóculo y las condiciones del individuo para la generación de respuesta del sistema inmunitario. Si una persona joven con un sistema inmune apto se infecta con un inóculo pequeño, el combate de la infección se librará en las vías aéreas altas con el sistema inmune innato (barrera del epitelio respiratorio, interferón tipo I, cascada complemento, citotoxicidad de células natural killer), pero cuando el inóculo es grande, acompañada de enfermedades crónicas (diabetes, obesidad, hipertensión) y senescencia del sistema inmune, el virus ingresa fácilmente a las vías aéreas inferiores causando mayores complicaciones como bronconeumonía y las formas graves de COVID 19.⁴³

Inmunidad innata frente al coronavirus

Esta respuesta se produce *in situ*, en el tejido por donde ingresa el virus (epitelio respiratorio), las células que conforman el sistema inmune innato se dirigirán a los ganglios linfático donde se generará la respuesta inmune adaptativa en conjunto con los linfocitos T cooperadores, citotóxicos y linfocitos B con la síntesis de anticuerpos, las células se activan en el ganglio pero si la infección se convierte en crónica o causa daño severo, las células del sistema inmune adaptativo batallarán contra el microorganismo agresor en el tejido afectado.⁴³

Las células del sistema inmune innato reconocen al virus por medio de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), identificando las estructuras intrínsecas de los patógenos, como el patrón molecular asociado a patógenos (PAMPs). En la infección por COVID 19 los PAMPs se unen al RNA, cuando los receptores celulares ACE 2 se unen a la proteína S del virus, los PAMPs junto al RNA son reconocidos por los receptores tipo Toll en los endosomas (TLR3, 7, 8 y 9) generando activación de factores de transcripción como el factor nuclear de cadena Kappa de las células B (NFkB) y la proteína activadora (AP-1), que son necesarias para estimular la expresión de genes que codifican proteasas usadas en la inflamación, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la Interleucina 1, 6 y 12, quimioquinas (CCL2 y CXCL8) y el factor regulador del interferón 3 y 7 (IRF3, IRF7) que incentivan la producción de interferón tipo 1 (INF-a e INF-b) interviniendo en la replicación viral y evitando la diseminación en etapas tempranas.³³

Cuando se produce la activación de la señalización por el NF-kB y el IRF3, en el núcleo se induce la expresión del interferón tipo 1 a cargo de los factores de transcripción, toda esta reacción se produce en el sitio de entrada del virus y es la primera línea de defensa. En la infección por COVID 19 la producción de IFN tipo 1 se produce de manera tardía y esto puede conllevar a la ausencia de control de la enfermedad en el inicio de la infección (hasta 48 horas) permitiendo así la acumulación de células inflamatorias con edema pulmonar generando hipoxia severa.⁴⁴

En la infección por coronavirus el RNA del genoma viral y los complejos de RNA bicatenarios formados con el intermediario de replicación, son reconocidos por los receptores intracelulares TLR3 y TLR7 en el endosoma, la presencia de interferones impiden la replicación del virus en las células infectadas, la respuesta inflamatoria promueve la salida de los leucocitos de los vasos sanguíneos y la acumulación en los tejidos infectados, conllevando al daño del propio tejido producto de la liberación de radicales citotóxicos de citosinas pro inflamatorias (IL1, IL6, IL12, factor de necrosis tumoral).³⁹

Los linfocitos T CD4+ intervienen en la síntesis de anticuerpos específicos contra el SARS CoV 2 activando las células T y B dependientes. Los linfocitos citotóxicos CD8+ tienen la función de eliminar toda célula infectada por el virus, que son aproximadamente el 80% de células que causan lesiones inmunológicas graves en el intersticio pulmonar. Producto del enrolamiento de linfocitos T CD4+ y la síntesis de anticuerpos neutralizantes se generan casos de neumonitis intersticial con eliminación retardada del SARS CoV 2, el reclutamiento de monocitos y neutrófilos al sitio de infección se realiza por la Interleucina 7 promoviendo la activación de la cascada de citocinas y quimiocinas TNF- β y MCP-1, IL-1, 6, 8, 21.⁴⁵

La síntesis de interferón, quimiocinas y citocinas proinflamatorias generan cambios en el endotelio, permitiendo la salida de células del sistema inmune como monocitos, neutrófilos, linfocitos, NK entre otros, y promoviendo la síntesis de citocinas inflamatorias que pueden agravar la enfermedad por la respuesta de hiperinflamación generada.⁴³

Respuesta inmunológica adaptativa

Posterior al mecanismo del sistema inmune innato, los macrófagos cumplen la función de fagocitar las células infectadas por el virus para luego expresar en su superficie marcadores para la activación (CD 80, MHC II, CD 86) que busquen a los linfocitos T cooperadores (LTh) y mediante sus receptores (TCR) reconocerá los péptidos de los virus presentes en la superficie del MCH II para luego activar proliferar y sintetizar citosinas que permitan la presentación de antígenos. La presencia de gran cantidad de citosinas TNFa, IL-1, IL-6, e IL-12 permiten que los linfocitos Th se diferencien en Th1 produciendo grandes cantidades de interferón gamma (IFN-g) e IL-2, estimulando a los linfocitos NK y CD8+ o cito tóxicos (LTc) a la apoptosis de la célula infectada debido a la citotoxicidad. La respuesta inmunológica adaptativa conlleva a la respuesta de Th1 a la inducción de cito toxicidad por NK y LTc con una producción de anticuerpos de tipo IgM que activaran el sistema de complemento opsonizando células infectadas y sintetizando IgA en la mucosa para evitar la unión del virus al receptor culminando con la síntesis de IgG de memoria que protegerá a la persona de la infección a largo plazo.⁴³

La importancia de la acción de los linfocitos B y la producción de anticuerpos posee gran relevancia para controlar la infección por el virus, se ha demostrado que la proteína S presenta elevada respuesta inmunológica.⁴⁶

La respuesta inmune humoral es importante en el manejo de la infección por la producción de anticuerpos, la respuesta inmunológica producida por linfocitos T es importante para el desarrollo de la inmunidad adaptativa frente a las infecciones producidas por virus. La acción de las citosinas de las células presentadoras de antígeno promueve la producción de linfocitos T helper CD4 quienes activan al linfocito B para la síntesis de anticuerpos y linfocitos T citotóxicos CD8 necesarios para eliminar las células que son infectadas.³³

La síntesis de anticuerpos contra el coronavirus está dirigida principalmente contra la proteína de la Nucleocápside (N) que es la proteína más abundante, pero existen también anticuerpos que son dirigidos a la proteína spike del virus. Los anticuerpos de tipo IgM o IgG son detectados aproximadamente (50% de los casos) a partir del séptimo día de haber iniciado los síntomas, los resultados negativos en los 7 primeros días de enfermedad no descartan la infección. En la detección de anticuerpos totales contra el virus, la sensibilidad de las pruebas aumenta (aproximadamente 90%) posterior a la segunda semana de inicio de síntomas pero esta prueba solo demuestra un contacto previo con el virus sin poder asegurar el instante en que se produjo el contagio (figura 2).³⁰

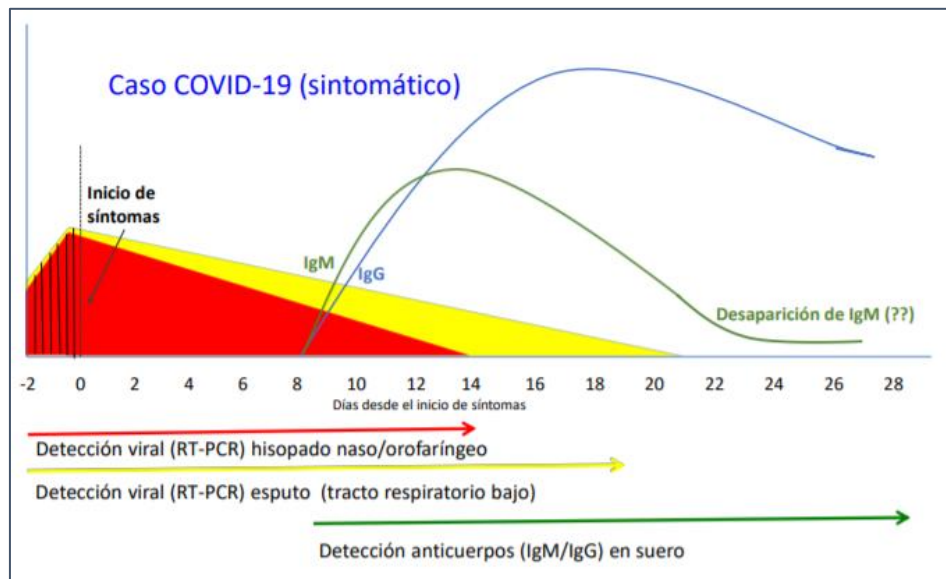


Figura 2: Mecanismo de infección por SARS CoV 2.
Fuente: OPS (2020)³⁰

Síndrome hiperinflamación asociado a COVID-19

La infección a un paciente con un sistema inmunológico eficiente permite una respuesta inmune innata rápida y una respuesta adaptativa capaz de generar inmunidad de memoria permitiendo llevar la infección de forma asintomática a casos moderados con una resolución de 5 a 7 días. Alrededor de 12 a 15% de pacientes evolucionan a formas graves de la enfermedad siendo más frecuentes en varones con edad avanzada y comorbilidades: hipertensión, diabetes u obesidad. Los casos graves se producen por la acción de una hiper inflamación producto de la respuesta descontrolada del sistema inmune innato, la activación de los macrófagos que conlleva a la síntesis elevada de citosinas TNFa, IL 6, IL 7, la secreción a grandes cantidades de quimio cinas pro inflamatorias tales como ligando 2, 3, 10 y la producción de la cadena α del receptor de IL 2 de forma soluble, podrían ser los responsables de la hiper inflamación en el tejido pulmonar.⁴³

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la infección por COVID 19 son variables pudiéndose cursar un proceso asintomático hasta una neumonía grave y muerte, la forma asintomática

es más frecuente en niños, adolescentes y jóvenes, en tanto las formas graves se observan en adultos mayores y en personas con condiciones crónicas como diabetes, hipertensión enfermedad pulmonar crónica entre otras.³¹

Al inicio de la infección por coronavirus se produce una viremia, que es cuando el agente infeccioso ingresa al individuo por las mucosas o por la vía respiratoria hacia los pulmones, la sintomatología más frecuente en esta etapa es la tos acompañada de fiebre; posteriormente se presenta una fase aguda donde el virus infecta los pulmones así como los órganos que presentan el receptor de la enzima ACE 2 como corazón, riñón, sistema digestivo, si se agrava esta fase puede conllevar a la pérdida en la contención de la infección, agravar la clínica hasta un desenlace fatal. Otra fase es la de recuperación donde el sistema inmunológico actúa eficazmente en la fase aguda, sin embargo en casos de pacientes inmunocomprometidos o con comorbilidades se produce un fracaso en la contención del virus en la fase temprana conllevando un caso grave o incluso muerte (figura 3).⁴⁵

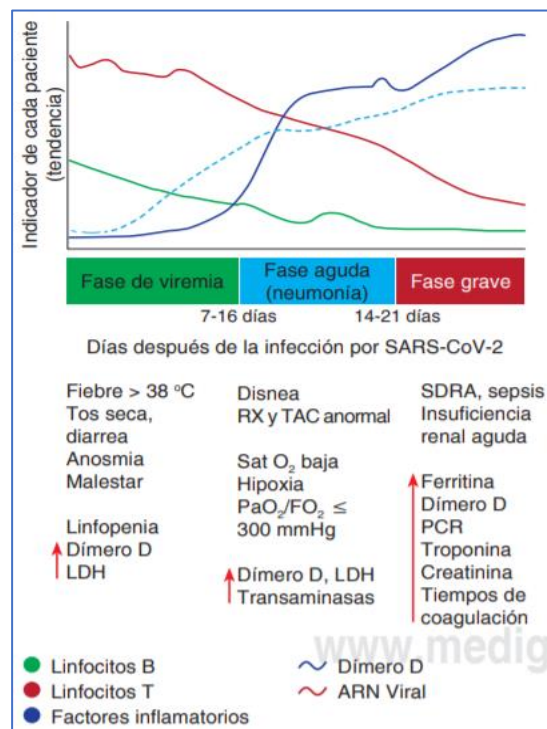


Figura 3: Patogénesis de COVID-19. Correlación entre las fases clínicas de la infección.
Fuente: Altamirano M, et al. (2020)⁴⁵

Los síntomas presentes en la mayoría de los casos son fiebre (alta y prolongada) y tos (seca o productiva), también es común fatiga, dolor muscular y de cabeza, la dificultad respiratoria se presenta de forma variable y esta puede surgir en el día 2 de la infección hasta posterior a 3 semanas incluso con desenlace más grave. También se puede presentar dolor de garganta, congestión nasal, rinorrea, y síntomas digestivos (náuseas, vómitos, diarrea) en 10% y 20% de los pacientes. Las alteraciones del sentido del gusto y del olfato también son frecuentes.³¹

Una de las complicaciones más comunes en la infección por COVID 19 es el síndrome agudo de distrés respiratorio (SDRA) siendo el compromiso más grave posterior al inicio de la disnea. El tiempo de desarrollo de disnea en los caso más graves es de 5 días aproximadamente desde el inicio de síntomas y aproximadamente 8 días para la aparición de SDRA; también se puede observar lesiones cardíacas (arritmias, lesión cardíaca aguda, cardiomiopatía), daño tromboembólico (tromboembolismo pulmonar, accidente cerebro vascular).⁴⁰

Duración de la infección por SARS CoV 2

Se observa que los casos leves se requieren hasta 2 semanas en promedio para recuperarse de la infección (incluye inicio de síntomas y la recuperación), entre 3 a 6 semanas en casos graves o críticos. La mayoría de los casos asintomáticos (97.5%) se desarrollan a partir del día 11 tras la exposición aproximadamente y se considera que la transmisión del virus se da entre los días 1-2 de empezar los síntomas, pero no se tiene la certeza si la intensidad del contagio a en pacientes sintomáticos es igual que en asintomáticos a pesar de que la carga viral puede ser similar, aproximadamente desde el inicio de los síntomas hasta las complicaciones graves como hipoxia, puede demorar una semana y entre 2 a 8 hasta el fallecimiento, existiendo en algunos casos donde se prolongan los síntomas incluso hasta meses.⁴⁰

Diagnóstico de laboratorio

Toda muestra biológica procedente de pacientes infectados por COVID 19 deben ser clasificados como agente infeccioso de clase B y por eso deben mantenerse estrictamente la bioseguridad con equipos que protección personal (EPP), mascarillas FFP2 o superior, y la estricta higiene de manos antes y después del contacto con el paciente y/o muestra y retiro del EPP, a su vez el manejo de las muestras se debe realizar en laboratorios de nivel de bioseguridad 2.⁴⁷

Cuando una persona se infecta con el SARS CoV, en promedio tarda 5 a 6 días en desarrollar los síntomas (periodo de incubación), con un rango de entre 1 y 14 días después de la exposición, el virus puede detectarse en el tracto respiratorio superior 1 a 3 días antes del inicio de los síntomas (concentración de virus más alta), la presencia de ARN viral en el tracto respiratorio inferior y heces se incrementa en la semana 2 de la enfermedad, y la detección del ARN viral puede llevarse a cabo a los días de infección pero en otros pacientes hasta por semanas no necesariamente siendo infectivos por más tiempo.⁴⁸

Las secreciones respiratorias pueden tener una composición variable y los esfuerzos en el muestreo también, dando lugar a resultados PCR falsos negativos. Aquellos pacientes con alta sospecha de COVID 19 pero con hisopado del tracto respiratorio superior negativo, se puede detectar ARN viral en secreciones en el tracto respiratorio inferior como lavado bronco alveolar o esputo. Se ha demostrado casos positivos para ARN viral en hisopados rectales y heces en algunos pacientes incluso positividad más prologada que en muestras de tracto respiratorio.⁴⁸

Métodos moleculares

Para la confirmación de infección por SARS-CoV-2, se realiza la prueba de PCR (reacción en cadena de polimerasa en tiempo real), en el cual se realiza una retro transcripción de la molécula de ARN a una molécula de ADN formando una cadena complementaria donde se amplificara y detectara niveles de fluorescencia que estén relacionados a fragmentos que sean específicos al virus, las fracciones más comunes son: N (del gen que forma la

nucleocápside), Orfla (open Reading frame), E (del gen que forma la envoltura), RdRp (ARN polimerasa dependiente de ARN) (figura 5). Esta técnica es considerada como “Gold Standard” para la confirmación del diagnóstico en el inicio de los síntomas entre los días 6 a 8, un resultado positivo indica infección por SARS CoV 2 activa.⁴⁷

Según la OMS existen dos marcadores en el genoma de los virus que están descritos en su protocolo de detección: el gen E que es usado como tamizaje, el gen RdRp que es usado como confirmación a los casos positivos al gen E utilizando las sondas P1 y P2. El ensayo con el gen E es específico a todos los virus relacionados con el SARS CoV (SARS CoV, SARS CoV 2 y los virus de murciélagos relacionados) y el gen RdRp solo detecta el coronavirus de SARS CoV 2.

La OMS ha establecido protocolos autorizados en la detección del SARS CoV 2 por la técnica de RT PCR usados en la pandemia, entre ellos: CDC de China, CDC de Estados Unidos, Instituto Pasteur de Francia, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas de Japón, Alemania Charite, entre otras, estas técnicas permiten la extracción de ácidos nucleicos para posteriormente realizar la PCR en un tiempo de 6 hora. En la actualidad existen equipos comerciales que han reducido el tiempo a 3 horas (tabla 2).⁴⁹

Tabla 2: Protocolos para identificación de SARS CoV 2 autorizados por la OMS

Instituciones y protocolos aceptados por la OMS	Regiones genómicas amplificadas
CDC China, China	ORF1 ab y N
Instituto Pasteur, Paris Francia	Dos regiones en la región RdRp
CDC Estados Unidos	Tres regiones del gen N
Instituto de Enfermedades Infecciosas Japón	Pancorona, proteína de punta
Alemania Charité	RdRp, E, N
HKU, Hong Kong SAR	ORF1b-nsp14, N
Instituto Nacional de Salud de Tailandia	N

Fuente: Jiménez I. (2020)⁴⁹

La técnica de PCR permite identificar presencia de infección con alta carga viral (10^4 a 10^8 copias de genoma/ml de muestra nasofaríngea o saliva) en los primeros días de inicio

de síntomas y probablemente durante la fase pre sindrómica, en pacientes con curso leve de infección. El pico de carga viral se da entre los días 5 a 6 después de aparición de los síntomas y desaparecen después de 10 días, existen pacientes que puede detectarse el virus después de 10 días, en ellos la carga viral es 100 a 1000 veces menor con ausencia de capacidad infectiva (no se detecta crecimiento del virus en cultivo), y esto puede deducir que en pacientes que presenten síntomas leves después de la primera semana de inicio de síntomas pueden transmitir el virus de forma mínima. En pacientes con desarrollo grave de la enfermedad la carga del virus es 60 veces mayor produciendo que la eliminación del virus dure más tiempo.⁵⁰

Para la confirmación de infección por SARS CoV 2 se utiliza la prueba de RT PCR cuyo fin es la detección de ARN viral, la OMS brinda protocolos para el diagnóstico molecular basado en la detección de dos marcadores del genoma presente en el virus: el gen E que es el más común su uso y el gen RdRP, se pueden usar estos genes marcadores para identificación del virus en el laboratorio, demostrando que el gen E presenta una mayor sensibilidad por lo que se recomienda su uso como marcador seleccionado (figura 4).⁵¹

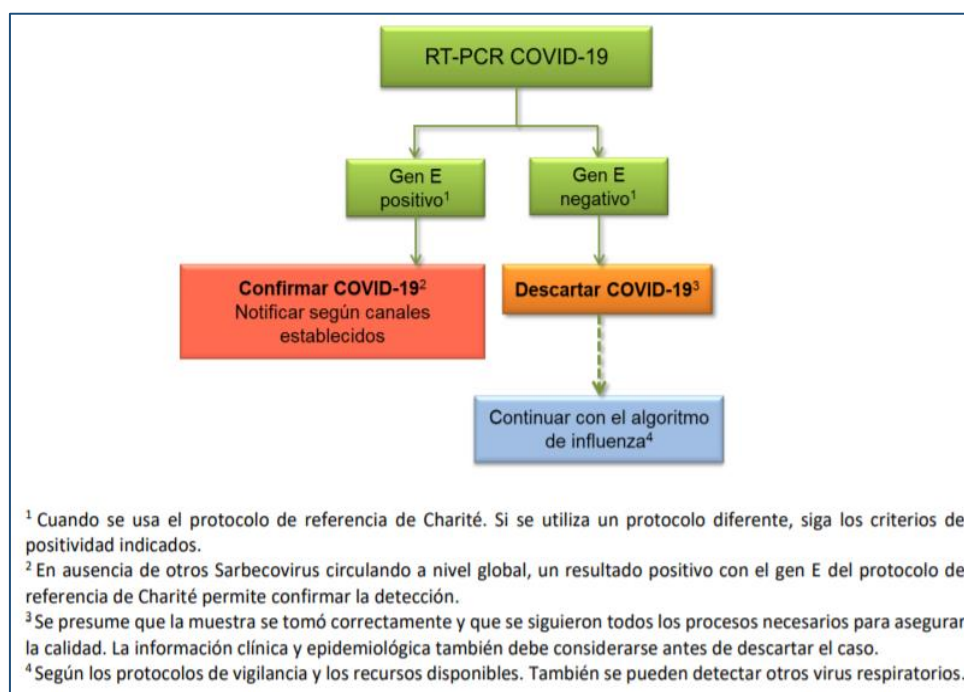


Figura 4: Algoritmo de detección molecular. Protocolo Charité.

Fuente: OPS (2020)³⁰

Interpretación de los resultados

Se ha demostrado que el virus puede ser detectado desde 48 horas antes del inicio de los síntomas hasta 14 días en muestras de hisopado nasofaríngeo (tracto respiratorio superior) y 20 días a más en esputo, lavado bronco alveolar (tracto respiratorio inferior), un paciente con resultado negativo no descarta contacto con el virus. Un paciente con resultado positivo que es asintomático deberá permanecer en aislamiento. En un paciente asintomático, su resultado molecular puede ser negativo y esto se debe porque la cantidad de virus es menor a lo detectado por la prueba o porque el paciente se encuentra en un periodo posterior a la infección demostrando que un resultado molecular negativo no indica necesariamente ausencia de enfermedad.³⁰

La prueba molecular usada en la detección del SARS CoV 2 se caracteriza por su especificidad, por ello un paciente con prueba molecular positiva confirma su infección, pero un resultado negativo puede deberse a muchos factores y no necesariamente a la ausencia de enfermedad, entre ellos la calidad en la obtención de la muestra, el transporte, el almacenamiento, la presencia de inhibidores para PCR o la ausencia de secreción de virus al momento de la toma de muestra entre otros, puede afectar la sensibilidad en la prueba.³⁰

Prueba para la detección de antígenos

Actualmente se están elaborando pruebas rápidas (inmunoensayo de flujo lateral) que identifican a las proteínas del virus SAR CoV 2 (antígenos) (figura5) a partir de muestra de vías respiratorias. A diferencia de la prueba molecular estas pruebas no amplifican el material que se pretende detectar lo que hace que la prueba sea menos sensible, pudiendo detectar resultados falsamente positivos si los anticuerpos de la tira reaccionan con antígenos virales diferentes al SARS CoV 2. Por el momento la efectividad de estas pruebas en el uso del laboratorio clínico es limitado, se recomienda realizar mediciones a la par con pruebas moleculares y validar su uso.⁵²

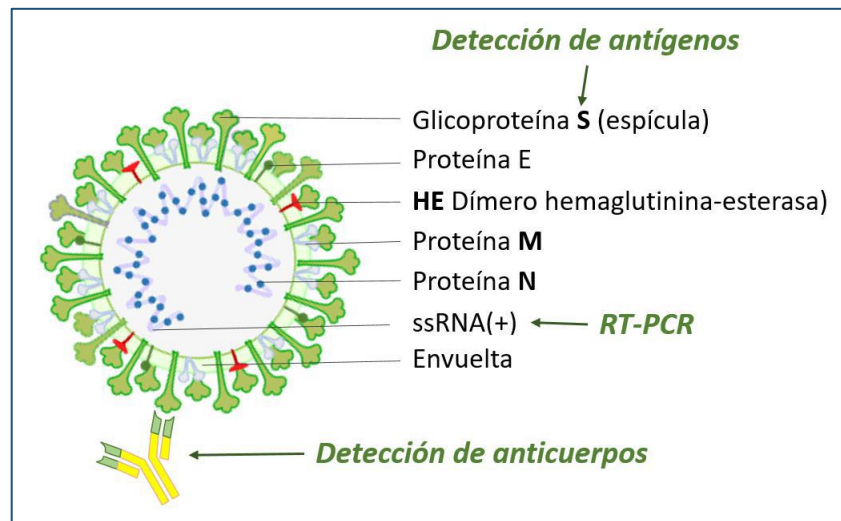


Figura 5: Marcadores usados para la identificación de COVID-19.
Fuente: García M. (2020)⁴⁷

Métodos serológicos

Las pruebas serológicas ayudan a investigar el brote de la infección, en aquellos casos donde se obtiene un resultado negativo a pruebas moleculares, pero existe un fuerte indicio epidemiológico, sirve como apoyo en el diagnóstico de pacientes con cuadros clínicos, datos de imágenes u otras pruebas complementarias que sugieran infección. Durante la infección son los anticuerpos producidos por el organismo como respuesta adaptativa y que son importantes para la inmunidad a largo plazo y memoria inmunológica.⁵³

Los ensayos serológicos detectan anticuerpos producidos en la infección a SARS CoV 2 y son útiles en estudios de sero-vigilancia, investigaciones de brotes y el tamaño de este. La infección por COVID 19 al ser es un agente infeccioso nuevo las pruebas utilizadas para la identificación de anticuerpos tienen que ser utilizados con cautela. Las pruebas cualitativas no detectan el incremento en los títulos de anticuerpos como si lo hacen las pruebas cuantitativas, es por eso que estas pruebas no son recomendadas para el diagnóstico confirmatorio de la infección.⁵²

En el 50% de los casos la detección de anticuerpos IgM/IgG se produce a los 7 días de inicio de síntomas, si se presenta un resultado con serología negativa durante este periodo

de tiempo no debería usarse el resultado para confirmar ausencia de enfermedad. Las pruebas usadas para la identificación de anticuerpos presentan un incremento en la sensibilidad a partir de la primera semana de inicio de síntomas llegando casi al 90% después del día 14 de enfermedad. La identificación de anticuerpos permite demostrar si existió contacto con el virus, pero no identifica el momento en que se llevó a cabo.³⁰

Estudios en pacientes con infección por SARS CoV 2 demuestran que la presencia de anticuerpos IgM e IgG es menor en la primera semana de inicio de síntomas y aumenta rápidamente para el día 14, y la detección de ARN disminuye en muestras recolectadas antes del día 7 hasta el día 15, se concluye que la combinación de la detección de anticuerpos y la detección de ARN mejora significativamente la sensibilidad en la identificación de la infección incluso en la fase temprana de la enfermedad.⁵⁴

En la actualidad se están ofreciendo al mercado muchas pruebas basadas en la detección de anticuerpos (IgM e IgG) ante la infección por SARS CoV 2, (pruebas rápidas, ELISA), todas estas pruebas deben validarse sus características de desempeño como la especificidad y sensibilidad antes de ser liberados para su uso³⁰. Se encuentran disponibles pruebas comerciales como no comerciales los cuales identifican anticuerpos (IgG, IgM, IgA en diferentes combinaciones) empleando diferentes métodos como el inmunoensayo de flujo lateral, el ensayo de inmunoadsorción enzimática o ELISA, y el ensayo de quimioluminiscencia CLIA, los resultados serológicos varían ampliamente entre uno y otros, se recomienda verificar las pruebas antes de su uso en el laboratorio.⁵²

La problemática de usar pruebas cuyo fundamento es la identificación de anticuerpos es la variación en la sensibilidad y especificidad en los distintos ensayos, y por tanto diferente es el porcentaje en resultados falsos positivos o falsos negativos, los distintos tipos de antígenos empleados, la posible reacción cruzada frente a otros coronavirus, la interpretación errónea de los datos asociando presencia de anticuerpos IgM a presencia viral, y la ausencia de material de referencia internacional para establecer un *cut-off* de positividad mediante el empleo de sueros de positividad conocida o bien se emplean

diluciones de los sueros de los pacientes para hacer una estimación más cuantitativa (tabla 3).⁵⁴

Tabla 3: Interpretación de resultados en la detección de SARS CoV 2.

Resultados de las pruebas			Interpretación clínica
rRT-PCR	IgM	IgG	
+	-	-	El paciente se encuentra en la etapa inicial de la infección.
+	+	-	El paciente se encuentra en la etapa intermedia de la infección.
+	+	+	El paciente se encuentra en una etapa tardía, pero aún con infección activa.
+	-	+	El paciente se encuentra en la etapa tardía de la infección.
-	+	-	El paciente posiblemente está en una etapa intermedia de la infección o el rRT-PCR puede ser falso negativo
-	-	+	El paciente presenta una infección antigua o resuelta.
-	+	+	El paciente se encuentra en la etapa de recuperación de la infección.
rRT-PCR: prueba de reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa			

Fuente: Diaz F. (2020)³¹

Algoritmo de laboratorio

El trabajador de salud debe tener los conocimientos necesarios que le permitan identificar pacientes que presenten sospecha de infección por SARS CoV 2 para así ser reportado el caso inmediatamente al responsable de vigilancia epidemiológica (IPRESS), el paciente sospechoso tiene que ser registrado en la ficha de investigación epidemiológica para COVID 19 en un lapso de 24 horas identificado el caso, luego se procede con la identificación de contactos, indicación para cuarentena, toma y envío de muestra para diagnóstico de laboratorio, verificación de aislamiento e inicio de seguimiento clínico.⁵⁵

Las pruebas para identificación del virus SARS CoV 2 deben considerarse en pacientes que cumplan la definición de caso, los laboratorios deben utilizar el algoritmo de identificación para la vigilancia de rutina (figura 6).

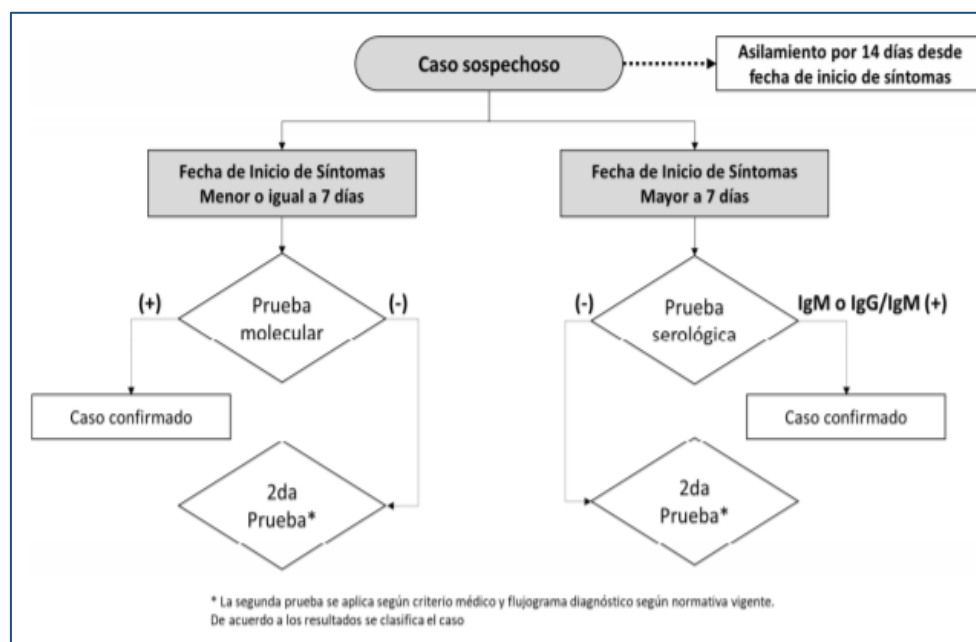


Figura 6: Algoritmo para el diagnóstico en la infección por COVID-19.
Fuente: Ministerio de Salud. Perú (2020)⁵⁵

Protocolo para el uso de pruebas en el diagnóstico de COVID-19

Ante la identificación de un caso sospechoso, se debe indicar aislamiento por 14 días desde la fecha de inicio de síntomas, independientemente del resultado de laboratorio.

Sospecha de caso con inicio de síntomas ≤ 7 días:

- Al primer contacto con el servicio de salud se deberá tomar una prueba molecular o antigénica.
- Si es positivo el resultado, el caso es confirmado.
- Si el resultado es negativo, de acuerdo con criterio médico, se tomará una segunda prueba molecular o antigénica, después de 3 días de tomar la primera muestra.

Nota: Prueba molecular

- En paciente con más de 7 días de enfermedad no se recomienda tomar prueba molecular.

Sospecha de caso con inicio de síntomas > 7 días:

- Al primer contacto con el servicio de salud se le realizará una prueba serológica.
- Si el resultado obtenido es reactivo a IgM o IgM/IgG o anticuerpos totales, considerar un caso confirmado de COVID-19.
- Si el resultado es negativo según criterio médico se toma una segunda prueba a los 7 días de la primera.

Nota: Prueba serológica

- A partir de la 3era semana de inicio de síntomas no se recomienda realizarla salvo estudios de seroprevalencia.

Fuente: Ministerio de Salud. Perú (2020)⁵⁵

Pruebas de laboratorio complementarias.

Las pruebas complementarias para el seguimiento de pacientes con COVID 19 son: gasometría alterada, se puede desarrollar insuficiencia respiratoria aguda, con valores de PO₂ disminuida e incremento de PCO₂, ácido láctico en casos de acidosis metabólica junto a acidosis respiratoria, linfopenia que se asocia a desarrollo de neumonía grave, neutrofilia, leucocitosis casos severos, elevación dímero D asociado a neumonía grave y complicaciones trombóticas (valor de mal pronóstico), elevación de proteína C reactiva asociado a neumonía severa, elevación lactato deshidrogenasa en 100% de pacientes con neumonía grave, ferritina elevada en pacientes con síndrome hemo fagocítico, procalcitonina para seguimiento de coinfección bacteriana, Troponina T en pacientes que desarrollaron arritmias malignas e interleucina 6 elevado asociado a fallo respiratorio severo.⁴⁷

Calidad en el laboratorio clínico

La gran mayoría de las decisiones médicas se basan en resultados de laboratorio clínico, entre el 60 -70%, de las decisiones medicas implican el tratamiento y prevención de las enfermedades.⁵⁶

En Perú el laboratorio clínico debe demostrar su competencia mediante la acreditación de la NTP ISO 15189, el cual especifica los requisitos necesarios para la calidad y la competencia del laboratorio a nivel nacional, esta norma indica que todos los procedimientos que el fabricante previamente valida deben ser verificados por los laboratorios antes de ser usados en su uso rutinario.⁵⁷

En la actualidad el laboratorio clínico cuenta con equipos automatizados que facilitan el diagnóstico y monitoreo de enfermedades cumpliendo un rol importante en la atención de salud. Estos avances en los equipos aseguran la rapidez de los resultados, una sistematización del procedimiento y una calidad analítica, y a todo esto se requiere que el personal de laboratorio verifique y asegure que los resultados emitidos sean confiables para su utilidad en el cuidado del paciente. Según la Clinical Laboratory Standards

Institute (CLSI) recomienda que al implementar una nueva prueba en el laboratorio, se debe evaluar su aceptabilidad, la Clinical Laboratory Improvement (CLIA) menciona que "el laboratorio debe verificar las especificaciones de desempeño del fabricante, dadas en el inserto del reactivo para cada prueba nueva antes de emitir los resultados de los estudios de los pacientes".⁵⁸

Un sistema en gestión de calidad regula y normaliza las funciones de planificación, el control, la prevención de errores conllevando a una mejora continua.⁵⁹

La verificación de métodos asegura la detección de errores en el laboratorio, permite identificar, corregir y evitar afectar los resultados informados al paciente, en esta medida lo que se busca es detectar el error de medida o "error total", que es la suma de los errores aleatorios y sistemáticos.⁶⁰

Norma 15189 para laboratorios clínico.

La acreditación ISO 15189, es un proceso que se realiza en el laboratorio de forma voluntaria en todos los países, permitiendo medir la calidad de los laboratorios en sus servicios frente a estándares a nivel nacional e internacional, evaluando su gestión en calidad y su competencia técnica. Esta acreditación es reconocida por un organismo acreditador luego de evaluar al laboratorio clínico por un personal de expertos en la materia, una vez acreditado son evaluadas periódicamente para verificar si se siguen cumpliendo los requisitos de la norma y así mantener la acreditación. En Latinoamérica existen países que cuentan con 2 o 3 organismos acreditadores, otros que solo cuentan con solo un organismo y es en muchas ocasiones por la situación política dejan de funcionar o están inactivos, truncando el proceso de acreditación.⁶² En el Perú el organismo que regula el proceso de acreditación es el Instituto Nacional de Calidad (INACAL) el cual asegura que los laboratorios cumplan la "NTP-ISO 15189:2014 Laboratorios Clínicos. Requisitos particulares para la calidad y la competencia".⁷

“En el punto 5.3.2: El equipo debe haber demostrado (durante su instalación y utilización ordinaria) que es capaz de alcanzar las prestaciones precisas y debe cumplir las especificaciones pertinentes a los análisis correspondientes”.

“En el punto 5.5.2: El laboratorio debe utilizar sólo procedimientos validados para confirmar que los procedimientos de análisis son adecuados para el uso propuesto... Los métodos y procedimientos seleccionados deben ser evaluados y deben proporcionar resultados satisfactorios antes de ser utilizados para el análisis clínico...”.

*“Finalmente, en el punto 5.6.1: El laboratorio debe diseñar sistemas de control de la calidad internos que verifiquen que se consigue la calidad prevista de los resultados. Es importante que el sistema de control proporcione al personal del laboratorio información clara y fácilmente entendible sobre la que basar las decisiones técnicas y clínicas...”.*⁶²

DIRECTRIZ PARA LA VALIDACIÓN Y VERIFICACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS CUALITATIVOS EN LOS LABORATORIOS CLÍNICOS - INACAL 2020

Documento elaborado por el Sub comité Técnico de Aseguramiento de la Calidad en los procesos del Laboratorio Clínico de la Dirección de acreditación del INACAL, cuyo objeto es brindar los lineamientos y las recomendaciones para la realización de la validación y verificación de los procedimientos de análisis cualitativos en los laboratorios clínicos conforme a los requisitos de la NTP ISO 15189:2014. Esta directriz se aplica a los laboratorios clínicos acreditados, a aquellos que aspiren a una acreditación y a todos los laboratorios que busquen mejorar sus procesos analíticos.⁶

Consideraciones generales

La evaluación de los análisis cualitativos suele ser binaria del tipo POSITIVO/NEGATIVO, REACTIVO/NO REACTIVO indicando la presencia o ausencia de un determinado microorganismo, compuesto químico, anticuerpo o antígeno.

Verificación

El laboratorio debe verificar que puede aplicar correctamente los procedimientos de análisis ya validados por el fabricante, previo a su uso y bajo sus condiciones propias de operación (equipo, calibradores, analistas, condiciones ambientales, etc.) generando evidencias objetivas, para confirmar su aplicación correcta. La verificación también se debe realizar cada vez que ocurra un cambio mayor en algún procedimiento de análisis que ya hubiera sido verificado anteriormente o cada vez que existan cambios mayores en el instrumento de medición (se consideran cambios mayores cuando se realice un cambio de equipo o un mantenimiento mayor, que afecte directamente a los componentes de medición instrumental y que haya requerido un retiro del equipo de las instalaciones donde habitualmente funciona).⁶

Planeamiento y ejecución de la verificación

- Antes de realizar la verificación del procedimiento de análisis se debe cumplir con la correcta calificación de instalación y operación del equipo de medición, además del entrenamiento de los usuarios que incluya un periodo de inducción.
- Seguir las instrucciones del fabricante para el uso de los equipos de medición, reactivos, consumibles y materiales de control, empleando instrumentos y equipos calibrados.
- Verificar el correcto funcionamiento de los equipos de medición, teniendo en consideración los registros de los mantenimientos diarios, correctivos y los programas de mantenimiento preventivo.
- Emplear el mismo lote del material de control y en lo posible el mismo lote de reactivo para cada protocolo de verificación.
- Siempre que sea posible, las concentraciones de los materiales de control deberán estar cercanos a niveles de decisión clínica.
- Registrar la identidad de los analistas responsables en los informes finales.

La Dirección de Acreditación ha estimado conveniente que los estudios de verificación deben contener la determinación de por lo menos los siguientes parámetros:

- Precisión.
- Sensibilidad y Especificidad Diagnostica (Cuando el comparador cumpla con el criterio de exactitud diagnostica).
- Porcentaje de Acuerdo Positivos y Porcentaje de Acuerdo Negativos (Cuando el comparador no cumpla con el criterio de exactitud diagnostica).⁶

Verificación de la Precisión

El laboratorio debe evaluar la precisión de los análisis cualitativos instrumentales en dos condiciones:

- Precisión en condiciones de repetibilidad.
- Precisión en condiciones de precisión intermedia o intralaboratorio.

Condiciones de repetibilidad	Condiciones de precisión intermedia
El mismo procedimiento de medida El mismo laboratorio El mismo equipo El mismo operador El mismo lote de reactivo Misma calibración Repeticiones en un intervalo corto de tiempo (dentro de una corrida analítica)	El mismo procedimiento de medida El mismo laboratorio El mismo equipo El mismo operador o no Repeticiones en un intervalo prolongado de tiempo.

Condiciones Generales para evaluar la precisión

Seleccionar los materiales a utilizar para llevar a cabo el protocolo, en caso de emplear materiales de control se recomienda que sean conmutables a la matriz de las muestras según el uso previsto, las muestras para evaluar la precisión son:

1. Muestras de pacientes
2. Pooles de muestras de pacientes
3. Material de control (interno –Inter laboratorial-EQA)

Procedimiento para verificación de la precisión (EP 15 A3 CLSI)

Para Repetibilidad: Procesar por quintuplicado (cinco veces al día) cada material de control durante cinco días. A partir de los resultados calcular el coeficiente de variación en condiciones de repetibilidad (CV_R).

Para Precisión Intermedia: Procesar por quintuplicado cada material de control durante cinco días. A partir de los resultados calcular el coeficiente de variación en condiciones de precisión intermedia (CV_{WL}).⁶

El protocolo se puede extender unos días adicionales para una o más muestras (hasta 7 días), nunca menos de 5 días. Los días de proceso no necesariamente tienen que ser consecutivos y en lo posible realizado por diferentes operadores entre los días (condiciones de rutina) examinando los datos aberrantes diariamente para detectar valores atípicos. Si existieran más de dos valores aberrantes, evaluar repetir el estudio o en su defecto contactarse con el proveedor o fabricante.⁶

Criterios de Aceptabilidad

El laboratorio debe verificar que el procedimiento de medida usado puede tener un desempeño semejante a lo declarado por el fabricante en las condiciones propias del laboratorio.

Si el coeficiente de variación obtenido es menor o igual al declarado por el fabricante la precisión en condiciones de repetibilidad y/o precisión intermedia es aceptada desde un punto de vista estadístico, caso contrario será rechazado.

$CV_R (\text{Laboratorio}) \leq$	$CV_R (\text{Fabricante})$	Aceptada
$CV_{WL} (\text{Laboratorio}) \leq$	$CV_{WL} (\text{Fabricante})$	Aceptada
$CV_R (\text{Laboratorio}) >$	$CV_R (\text{Fabricante})$	Rechazada
$CV_{WL} (\text{Laboratorio}) >$	$CV_{WL} (\text{Fabricante})$	Rechazada

Según lo declarado por la guía del CLSI EP15-A3, se procede a comparar el coeficiente de variación con el límite superior de verificación (LSV) de la especificación de desempeño declarada por el fabricante. Si luego de ello el valor es menor o igual LSV se ha verificado la precisión en condiciones de repetibilidad y/o precisión intermedia desde un punto de vista estadístico, pero si el valor resulta ser superior al LSV, la verificación ha sido rechazada desde un punto de vista estadístico.⁶

$CV_R (\text{Laboratorio}) \leq$	LSV (Fabricante)	Aceptada
$CV_{WL} (\text{Laboratorio}) \leq$	LSV (Fabricante)	Aceptada
$CV_R (\text{Laboratorio}) \geq$	LSV (Fabricante)	Rechazada
$CV_{WL} (\text{Laboratorio}) \geq$	LSV (Fabricante)	Rechazada

Verificación de la Sensibilidad y especificidad diagnóstica

La validación y/o verificación de la sensibilidad y especificidad diagnóstica o clínica, se da en función a las especificaciones de desempeño declaradas por el fabricante y/o las especificaciones de calidad analítica adoptada por el laboratorio.

Condiciones Generales para evaluar la Sensibilidad y Especificidad Diagnóstica

El laboratorio debe evaluar la sensibilidad y especificidad diagnóstica de un procedimiento de análisis cualitativo en función a:

Sensibilidad Diagnóstica: Es el porcentaje de sujetos con la condición objetivo (determinada por el criterio de exactitud diagnóstica) cuyos valores de análisis son positivos. Es decir, cuando es conocida la existencia de la enfermedad mediante muestras de pacientes confirmadas como positivos a través de un método de referencia y con diagnóstico clínico de presencia de enfermedad.

Especificidad Diagnóstica: Es el porcentaje de sujetos sin la condición objetivo (determinada por el criterio de exactitud diagnóstica) cuyos valores de análisis son negativos. Es decir, cuando es conocida la ausencia de la enfermedad mediante muestras de pacientes con resultados negativos y con diagnóstico clínico de presencia de enfermedad.

Procedimiento de verificación de la Sensibilidad y especificidad diagnóstica

Sensibilidad

En situaciones regulares procesar como mínimo 16 muestras con diagnóstico clínico confirmado de presencia de enfermedad (para asegurar al menos un 80,0% de Intervalo de Confianza Inferior al 95%). Para sistemas en el Punto de Atención del Cliente (POCT por sus siglas en inglés) o en situaciones de emergencia procesar como mínimo 2 muestras

con diagnóstico clínico confirmado de presencia de enfermedad en duplicado en 2 días distintos por 2 operadores distintos.

Cálculo de la sensibilidad diagnóstica = $100 \times [VP/(VP+FN)]$

VP: Total de muestras Verdaderos Positivos

FN: Total de Muestras Falsos Negativos

Especificidad

En situaciones regulares procesar como mínimo 16 muestras con diagnóstico clínico confirmado de ausencia de enfermedad (para asegurar al menos un 80,0% de Intervalo de Confianza Inferior al 95%). Para sistemas en el Punto de Atención del Cliente (POCT por sus siglas en inglés) o en situaciones de emergencia procesar como mínimo 2 muestras con diagnóstico clínico confirmado de ausencia de enfermedad. En duplicado en 2 días distintos por 2 operadores distintos.

Cálculo de la especificidad diagnóstica = $100 \times [VN/ (FP+VN)]$

VN: Total de muestras Verdaderos Negativos

FP: Total de muestras Falsos Positivos

Dentro de las pruebas positivas se deben incluir muestras desafiantes las cuales se encuentran cercanas al límite de detección o punto de corte, asimismo para mejorar el rigor en la estimación del protocolo se recomienda realizar la verificación en varios días, nunca menos de 5 días, los días de corrida no necesariamente deban ser consecutivos y el procesamiento debe ser en lo posible por diferentes operadores entre los días bajo condiciones de rutina.⁶

Criterios de Aceptabilidad

El laboratorio debe tomar como referencia el valor dado por el fabricante, considerando la especificación dada y el intervalo de confianza, según esquema del anexo 5.

Intervalo de confianza para sensibilidad y especificidad

En caso de que el fabricante no declare el IC es responsabilidad del laboratorio hallar el intervalo de confianza para la sensibilidad y especificidad en base a las recomendaciones dadas por la guía del CLSI EP12-A2.⁶

IC para Sensibilidad al 95% confianza

- Límite Inferior del IC = $(100 \times \frac{A - B}{C})$
- Límite Superior del IC = $(100 \times \frac{A + B}{C})$

Donde: VP: Total de Verdaderos Positivos; FN: Total de Falsos Negativos

- $A = 2 \times VP + 3.84$
- $B = 1.96 \times \sqrt{3.84 + 4 \times \frac{VP \times FN}{(VP + FN)}}$
- $C = 2 \times (VP + FN) + 7.68$

IC para Especificidad al 95% confianza

- Límite Inferior del IC = $(100 \times \frac{D - E}{F})$
- Límite Superior del IC = $(100 \times \frac{D + E}{F})$

Donde: VN: Total de Verdaderos Negativos; FP: Total de Falsos Positivos

- $D = 2 \times VN + 3.84$
- $E = 1.96 \times \sqrt{3.84 + 4 \times \frac{VN \times FP}{(VN + FP)}}$
- $F = 2 \times (VN + FP) + 7.68$

Inmunoensayo Cobas Elecsys Anti SARS CoV 2 (Roche Diagnostica)

El ensayo Elecsys Anti SARS CoV 2 de Roche es una prueba inmunológica diseñada para identificar cualitativamente anticuerpos que son dirigidos en contra el virus del SARS CoV 2 presentes en el suero. Esta prueba detecta específicamente anticuerpos maduros de alta afinidad, principalmente IgG, disminuyendo el riesgo de reactividad cruzada y además ayuda en su correlación con una posible actividad neutralizante e inmunidad.

El ensayo se basa en el uso de una proteína recombinante el cual representa a la nucleocápside (N) que es un antígeno usado en la identificación de anticuerpos anti SARS CoV 2. El principio del ensayo utilizado en la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 es el inmunoensayo de tipo sándwich de doble antígeno, según este formato de ensayo se requieren dos antígenos complementarios, un antígeno que está biotinilado y un antígeno que está rutenilado. Estos antígenos son necesarios para unirse al anticuerpo presente en la muestra. Posteriormente se unen a las partículas recubiertas con estreptavidina, que se capturan para luego generar la señal (figura 7).⁶³

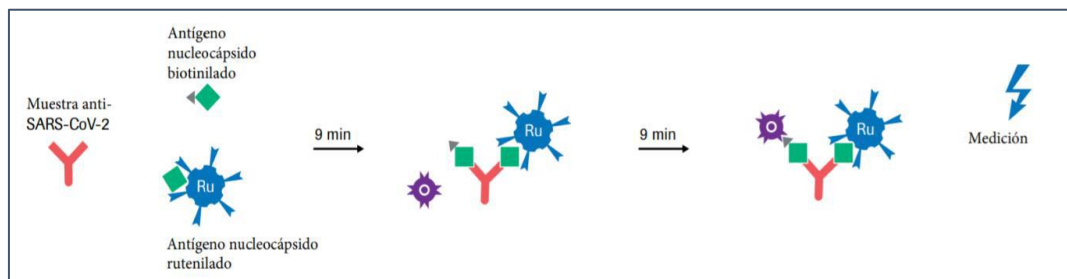


Figura 7: Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA)

Fuente: Manual Elecsys Roche⁶³

El resultado se reporta como reactivo o no reactivo, así como en forma de índice de cut-off (COI; señal de la muestra/punto de corte). La interpretación de los resultados obtenidos con la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 son: $COI < 1$ no reactivo (negativo a anticuerpos anti SARS COV 2), $COI > 1$: reactivo (positivo para anticuerpos anti SARS COV 2). La prueba Elecsys Anti SARS-CoV 2 está diseñado para ser utilizado en numerosos analizadores de inmunoquímica de Roche Diagnostica que pueden encontrarse en laboratorios de hospitales, clínicas privadas y de referencia (figura 8).


Características				
	Cobas e411	Cobas e601	Cobas e602	Cobas e801
Equipos				
Rendimiento (Test)	86 pbs/hora	170 pbs/hora	170 pbs/hora	300 pbs/hora
Número de canales (Reactivo)	18 canales	25 canales	25 canales	48 canales
Volumen de muestra	10 - 50 µl	26.8 µl	26.8 µl	1.5 - 50 µl
Sistema	Análisis de inmunoensayos basados en la tecnología ECL			
Material de muestra	Suero, Plasma			
Concepto de reactivo	Cobas epack			

Figura 8: Analizadores Inmunoquímica Cobas Roche.

Fuente: Manual Elecsys Roche⁶³

PreciControl Anti SARS CoV 2

Controles independientes utilizados para monitorear la precisión del inmunoensayo Elecsys Anti SARS CoV2 de los inmunoanalizadores Cobas e, suero listo para su uso basado en suero humano con 2 niveles de presentación: PC ACOV2 1 y PC ACOV2 2 (anexo 3).

Laboratorios Precisa

Empresa que se dedica a brindar servicio de análisis clínicos, creada en el año 1983, inicio sus operaciones en la clínica San Borja (Lima) prestando servicios de salud dentro del marco de la ética, eficacia y calidad, cumpliendo las buenas prácticas de laboratorio con el propósito de asegurar la calidad en los resultados de los análisis realizados, en el año 2018 se implementa un sistema de gestión en la calidad logrando la certificación ISO 9001 garantizando resultados precisos, confiables y oportunos, con una constante participación de programas de calidad internos, Inter laboratoriales y externos. Presenta distintas sedes en Lima, Piura, Arequipa, Trujillo, Talara y busca ser reconocido como el mejor laboratorio a nivel nacional, por sus altos estándares de calidad en el servicio brindado, su innovación tecnológica continua y excelencia en sus procesos.

1.4.2. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

COVID-19: Enfermedad que causa el virus SARS CoV 2, coronavirus nuevo no reportado en seres humanos. El nombre de la enfermedad fue establecido por la OMS.⁵³

Precisión: Concordancia entre los resultados de mediciones repetidas de una muestra en condiciones establecidas.¹⁰

Precisión intermedia. Concordancia de resultados de varias mediciones de un mismo material, en un mismo equipo, pero en un periodo de tiempo prolongado.³⁶

Repetibilidad. Concordancia en los resultados de una serie de mediciones realizadas en condiciones idénticas.¹⁰

SARS CoV 2: “Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave 2” nombre otorgado por el Comité Internacional de Taxonomía.⁵³

Verificación: Confirmación con la obtención de evidencia objetiva del cumplimiento de requisitos específicos de un método. Comprobación del desempeño del método con los requisitos previstos para su uso.¹⁰

1.4.3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

Siendo un trabajo descriptivo no requiere hipótesis.

CAPÍTULO II

MÉTODOS

2.1. DISEÑO METODOLÓGICO

2.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Estudio de tipo observacional.

2.1.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo, prospectivo de corte transversal.

2.1.3. POBLACIÓN

La población de estudio estuvo conformada por muestras de suero de pacientes que acudieron al laboratorio y muestras del personal que labora en el laboratorio Precisa de la clínica SANNA de las sedes el Golf y San Borja entre los meses de diciembre del 2020 y enero del 2021.

2.1.4. MUESTRA Y MUESTREO

La muestra estuvo conformada por 50 sueros con diagnóstico clínico positivo para SARS CoV2 (20 de personal de laboratorio de la clínica SANNA sede el Golf y 30 sueros de pacientes atendidos en la clínica SANNA sede San Borja) confirmado por PCR (20 sueros con 7 a 13 días tras confirmación por PCR y 30 sueros con más de 14 días tras confirmación por PCR) y 40 sueros (pacientes atendidos en la clínica SANNA sede San Borja) con diagnóstico clínico y serología negativa para SARS CoV 2 por el método de electro quimioluminiscencia e inmunocromatográfica, obtenidos a partir de la seroteca del laboratorio Precisa en los meses de diciembre del 2020 y enero del 2021.

El tipo de muestreo es no probabilístico por conveniencia teniendo como base los lineamientos descritos en la “Directriz para la validación y verificación de los procedimientos de análisis cualitativos en los laboratorios clínicos” descritos por la INACAL.

2.1.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Suero de pacientes que acuden al servicio de laboratorio Precisa con diagnóstico clínico positivo para SARS CoV2 confirmado por PCR.
- Suero de pacientes que acuden al servicio de laboratorio Precisa con ausencia de anticuerpos contra SARS CoV2 por el método de electro quimioluminiscencia e inmunocromatográfica procesados en la sede San Borja.
- Suero de personal que trabaje en laboratorio clínico Precisa con diagnóstico clínico positivo para SARS CoV2 confirmado por PCR.
- Suero de personal de Laboratorio Precisa con ausencia de anticuerpos contra SARS CoV2 por el método de electro quimioluminiscencia e inmunocromatográfica procesados en la sede San Borja.

2.1.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Suero de pacientes con diagnóstico clínico positivo para SARS CoV2 sin confirmación por PCR.
- Suero de personal de laboratorio con diagnóstico clínico positivo para SARS CoV2 sin confirmación por PCR.

2.1.5. VARIABLES

- Desempeño analítico inmunoensayo Elecsys SARS CoV 2
- Serología para anticuerpos anti SARS CoV2 IgM/IgG
- Ver operacionalización de variables en el Anexo 1.

2.1.6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica en el presente estudio es la observación y análisis interpretativo de los resultados del protocolo de verificación, el instrumento del estudio es la ficha para recolección de datos.

La recolección de datos se obtuvo en dos tiempos:

I. COORDINACIÓN

Se solicitó los permisos para la realización del estudio al personal supervisor y a responsable de la dirección médica del laboratorio Precisa de la clínica SANNA en la sede el Golf y San Borja.

Se revisaron los documentos y registros para la justificación del estudio, entre ellos insertos de reactivos, controles y calibradores usados en el proyecto, resultado históricos de control interno para la prueba, registro de calibraciones, registro de medidas correctivas, registro de mantenimientos preventivos y correctivos, registro de temperaturas del equipo y área analítica, así como la ficha de instalación del equipo.

II. OBTENCIÓN DE MUESTRA Y PROCESAMIENTO

La recolección de los datos y la adquisición de los sueros se realizó entre los horarios de atención del turno mañana y tarde de 8:00 a 20:00 horas, en coordinación con el profesional encargado del área de Inmunología.

La base de datos se obtuvo a partir del sistema informático del laboratorio (LIS) Enterprise, donde se obtuvieron los códigos de los sueros que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio, para posteriormente ubicarlos en la seroteca del laboratorio Precisa de las sedes el Golf y San Borja.

Para el estudio de verificación de la precisión se siguieron los lineamientos de la guía de la CLSI “EP15-A3 User Verification of Precision and Estimation of Bias, 3rd Edition” descritos en la “Directriz para la validación y verificación de los procedimientos de análisis cualitativos en los laboratorios clínicos” elaborado por el Instituto Nacional de la Calidad (INACAL). Donde se evalúa la precisión por repetibilidad y precisión intermedia, para lo cual se procesaron controles internos de primera opinión PreciControl Anti-SARS-CoV-2 (negativo y positivo) proporcionados por la casa comercial Roche de la siguiente manera:

- Se retiraron de refrigeración los controles internos que vienen listo para su uso y se atemperaron por 15 minutos.
- Se procesó cada nivel de controles por quintuplicado durante 5 días

Para el estudio de verificación de sensibilidad se procesaron 50 sueros de pacientes con diagnóstico clínico confirmado de presencia de enfermedad y RT-PCR positivo para COVID 19 (20 sueros con 7 a 13 días tras confirmación por RT-PCR Y 30 sueros con más de 14 días tras confirmación por RT-PCR) mediante la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 ensayo inmunológico por el método de electro quimioluminiscencia, kit comercial de la casa comercial ROCHE procesado en el equipo inmunológico automatizado Cobas e 411 siguiendo el procedimiento descrito en el inserto del kit comercial (Anexo 2).

Para el estudio de verificación de especificidad se procesaron 40 sueros de pacientes con diagnóstico clínico confirmado de ausencia de enfermedad y serología para SARS CoV 2 negativa por la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2 inmunoensayo por el método de electro quimioluminiscencia del equipo Cobas e411 del laboratorio Precisa de la sede San Borja y prueba inmunocromatográfica.

2.1.7. PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos a partir de la información recolectada y resultados obtenidos del análisis de laboratorio fueron revisados y registrados en una ficha de recolección de datos, los cuales sirvieron para la creación de una base de datos en el programa Microsoft Excel. A partir de la recolección de información se obtiene datos del rendimiento de la prueba bajo condiciones propias de laboratorio, obteniéndose los datos estadísticos necesarios para calcular el coeficiente de variación (CV) evaluando la imprecisión o error aleatorio en condiciones de precisión por repetibilidad y precisión intermedia, también se realizaron los cálculos de sensibilidad y especificidad diagnóstica siguiendo los lineamientos descritos por la INACAL.

2.1.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se solicitaron los permisos para la realización del estudio, el uso de las instalaciones y la disposición de las muestras de la seroteca al responsable de la dirección médica del laboratorio Precisa de la clínica SANNA de las sedes el Golf y San Borja (anexo 7 y 8).

Las muestras de suero usadas para la verificación fueron obtenidas a partir de la seroteca del laboratorio clínico Precisa de las sedes del Golf y San Borja para lo cual no se requirió un consentimiento informado por parte de los pacientes.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

3.1. VERIFICACIÓN DE LA PRECISIÓN DE LA PRUEBA ELECSYS ANTI SARS-CoV-2

Para el estudio de precisión se aplicó el protocolo EP15 A3 de la guía de la CLSI donde se evaluó la precisión en condiciones de repetibilidad y precisión intermedia para la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2, para este protocolo se realizaron mediciones por quintuplicado de los controles internos de primera opinión en el equipo automatizado Cobas e411 de la casa comercial Roche en las instalaciones del laboratorio clínico Precisa de la clínica SANNA el Golf durante 5 días. El control interno usado para el estudio fue el PreciControl Anti-SARS-CoV-2 en los niveles negativo y positivo (tabla 4 y 5).

Tabla 4: Resultados PreciControl Anti-SARS-CoV-2 nivel 1

NIVEL 1: PC ACOV2 1					
DIA	06/01/2021	07/01/2021	08/01/2021	09/01/2021	12/01/2021
1	0.096	0.097	0.095	0.099	0.094
2	0.098	0.095	0.096	0.101	0.098
3	0.095	0.090	0.097	0.099	0.095
4	0.096	0.091	0.098	0.101	0.095
5	0.092	0.096	0.100	0.093	0.094

Analito: Elecsys Anti SARS CoV 2, instrumento: Cobas e411 – Roche.

Fuente: propia

Tabla 5: Resultados PreciControl Anti-SARS-CoV-2 nivel 2

NIVEL 2: PC ACOV2 2					
DIA	06/01/2021	07/01/2021	08/01/2021	09/01/2021	12/01/2021
1	2.930	2.990	3.020	3.090	2.890
2	3.010	2.930	3.040	3.080	2.910
3	2.910	3.050	3.040	3.070	2.940
4	2.890	2.980	3.020	3.050	2.970
5	2.970	3.080	3.080	3.030	2.970

Analito: Elecsys Anti SARS CoV 2, instrumento: Cobas e411 – Roche.

Fuente: Propia

3.1.1. ESPECIFICACIONES DEL DESEMPEÑO PARA PRECISIÓN SEGÚN FABRICANTE

Según el fabricante la precisión fue determinada usando el reactivo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 y controles de primera opinión PreciControl Anti-SARS-CoV-2 (PC ACOV2). Para el nivel 1 (PC ACOV2 1) el fabricante registró un coeficiente de variación por repetibilidad ($\%CV_R$) de 2.6% y en condiciones de precisión intermedia ($\%CV_{WL}$) un coeficiente de variación de 5%. Para el nivel 2 (PC ACOV2 2) el fabricante obtuvo un $\%CV_R$ de 1.3% y un $\%CV_{WL}$ 2.2% (tabla 6) (anexo 2).

Tabla 6: Especificaciones de desempeño para precisión

Analizador Cobas e 411					
Muestra	Media COI	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DS COI	CV %	DS COI	CV %
PC ACOV2 1	0.059	0.002	2.6	0.003	5.0
PC ACOV2 2	2.97	0.038	1.3	0.065	2.2

Analito: Elecsys Anti SARS CoV 2, instrumento: Cobas e411 – Roche.

Fuente: Inserto Elecsys Anti SARS CoV 2

3.1.2. RESULTADOS DE LA VERIFICACIÓN PARA LA PRECISIÓN

Para el PreciControl Anti SARS CoV 2 nivel 1, se obtuvo en el laboratorio un coeficiente de variación por repetibilidad ($\%CV_R$) de 2.62%, el cual es mayor a lo establecido por el fabricante 2.6%, para esto se tuvo que verificar el límite de verificación obteniéndose un límite superior de verificación para repetibilidad (UVL $\%CV_R$) de 3.41%, permitiendo la verificación de la precisión por repetibilidad en este nivel. En la evaluación de la precisión intermedia se obtuvo un $\%CV_{WL}$ de 3.04%, resultado menor a lo reportado por el fabricante (5%), por lo tanto, la precisión intermedia es aceptada y verificada sin requerir intervalo de verificación.

Para el PreciControl Anti-SARS-CoV-2 nivel 2, para la verificación de precisión por repetibilidad, se obtuvo en el laboratorio un $\%CV_R$ de 1.36%, el cual al ser mayor a lo

establecido por el fabricante 1.30% se procedió a verificar el límite de verificación obteniéndose un $UVL\%CV_R$ de 1.70%, verificando así el estudio de repetibilidad. Para el estudio de precisión intermedia se obtuvo un $\%CV_{WL}$ de 2.26% siendo este mayor a lo reportado por el fabricante 2.20%, el cual se procedió a verificar el límite de verificación obteniéndose un $UVL\%CV_R$ de 3.26%, permitiendo la verificación de la precisión en condiciones de precisión intermedia para el nivel 2 (anexo 4).

3.2. VERIFICACIÓN DE LA SENSIBILIDAD DIAGNOSTICA

Para el estudio de la verificación de la sensibilidad se aplicaron los lineamientos descritos en la directriz para la validación y verificación de los procedimientos de análisis cualitativos en los laboratorios clínicos descritos por la INACAL donde indica procesar muestras (como mínimo 16) con diagnóstico clínico confirmado de presencia de enfermedad en un periodo no menor a 5 días. Se procesaron 50 sueros con diagnóstico clínico confirmado y RT-PCR positivo para COVID 19 obtenidos de la seroteca del área de inmunología de los laboratorios Precisa, las muestras fueron agrupadas en 20 sueros de pacientes con 7 a 13 días tras confirmación con RT-PCR positivo para COVID 19 y 30 sueros de pacientes con más de 14 días tras confirmación por RT-PCR (tabla 7 y 8).

Tabla 7: Resultado Elecsys Anti SARS CoV 2 pacientes 7-13 días tras confirmación RT-PCR COVID 19

RESULTADO DE SUEROS CON 7 A 13 DIAS TRAS CONFIRMACIÓN POR RT-PCR			
Número de muestra	RT-PCR COVID 19	ELECSYS Anti SARS CoV 2	
	Resultado	COI	Resultado
1	POSITIVO	3.61	REACTIVO
2	POSITIVO	0.08	NO REACTIVO
3	POSITIVO	48.45	REACTIVO
4	POSITIVO	0.08	NO REACTIVO
5	POSITIVO	41.11	REACTIVO
6	POSITIVO	2.77	REACTIVO
7	POSITIVO	12.26	REACTIVO
8	POSITIVO	8.96	REACTIVO
9	POSITIVO	70.40	REACTIVO
10	POSITIVO	11.38	REACTIVO
11	POSITIVO	22.23	REACTIVO
12	POSITIVO	7.41	REACTIVO
13	POSITIVO	22.21	REACTIVO
14	POSITIVO	44.98	REACTIVO
15	POSITIVO	3.25	REACTIVO
16	POSITIVO	0.09	NO REACTIVO
17	POSITIVO	0.20	NO REACTIVO
18	POSITIVO	8.26	REACTIVO
19	POSITIVO	41.81	REACTIVO
20	POSITIVO	4.43	REACTIVO
Punto de corte Elecsys Anti SARS CoV 2: COI < 1.0 No reactivo, COI ≥ 1.0 Reactivo			

Fuente: Propia

Tabla 8: Resultado Elecsys Anti SARS CoV 2 pacientes ≥ 14 días tras confirmación RT-PCR COVID 19

RESULTADO DE SUEROS CON ≥ 14 DIAS TRAS CONFIRMACIÓN POR RT-PCR			
Número de Muestra	RT-PCR COVID 19	Elecsys Anti SARS CoV 2	
	Resultado	COI	Resultado
1	POSITIVO	28.08	REACTIVO
2	POSITIVO	44.99	REACTIVO
3	POSITIVO	146.00	REACTIVO
4	POSITIVO	9.68	REACTIVO
5	POSITIVO	65.97	REACTIVO
6	POSITIVO	48.04	REACTIVO
7	POSITIVO	45.16	REACTIVO
8	POSITIVO	118.70	REACTIVO
9	POSITIVO	131.00	REACTIVO
10	POSITIVO	182.30	REACTIVO
11	POSITIVO	59.74	REACTIVO
12	POSITIVO	34.94	REACTIVO
13	POSITIVO	29.03	REACTIVO
14	POSITIVO	185.40	REACTIVO
15	POSITIVO	137.70	REACTIVO
16	POSITIVO	122.90	REACTIVO
17	POSITIVO	13.94	REACTIVO
18	POSITIVO	101.40	REACTIVO
19	POSITIVO	43.97	REACTIVO
20	POSITIVO	106.60	REACTIVO
21	POSITIVO	22.600	REACTIVO
22	POSITIVO	45.870	REACTIVO
23	POSITIVO	18.610	REACTIVO
24	POSITIVO	183.800	REACTIVO
25	POSITIVO	122.800	REACTIVO
26	POSITIVO	68.360	REACTIVO
27	POSITIVO	133.200	REACTIVO
28	POSITIVO	20.410	REACTIVO
29	POSITIVO	124.800	REACTIVO
30	POSITIVO	11.740	REACTIVO
Punto de corte Elecsys Anti SARS CoV 2: COI < 1.0 No reactivo, COI ≥ 1.0 Reactivo			

Fuente: Propia

3.2.1. ESPECIFICACIONES DEL DESEMPEÑO PARA SENSIBILIDAD SEGÚN FABRICANTE

Según el fabricante la sensibilidad de la prueba fue evaluada usando muestras de pacientes sintomáticos con una infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR y procesadas con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2. Se observa que en pacientes con diagnóstico clínico positivo para COVID 19 y con 7 a 13 días tras confirmación por RT-PCR se obtuvo una sensibilidad (IC del 95%) de 85.3% (IC 78.6 – 90.6%) y para pacientes con igual o más de 14 días tras confirmación por RT-PCR una sensibilidad de (IC del 95%) de 99.5% (97.0 – 100%) (tabla 9) (anexo inserto 2).

Tabla 9: Especificaciones de desempeño para sensibilidad

Días tras confirmación por PCR	N	Reactivo	No reactivo	Sensibilidad, % (IC de 95%)
7 - 13	150	128	22	85.3 (78.6 – 90.6%)
≥ 14	185	184	1	99.5 (97.0 – 100%)

Analito: Elecsys Anti SARS CoV 2, instrumento: Cobas e411 – Roche.

Fuente: Inserto Elecsys Anti SARS CoV 2

3.2.2. RESULTADOS DE LA VERIFICACIÓN DE LA SENSIBILIDAD EN SUEROS CON 7 A 13 DÍAS POSTERIOR A CONFIRMACIÓN POR RT-PCR

Resultado de la prueba	Condición verdadera (Referencia)		Total
	Condición positiva	Condición negativa	
Positivo	Verdadero positivo VP	Falso positivo FP	VP + FP
Negativo	Falso negativo FN	Verdadero negativo VN	FN + VN
Total	VP + FN	FP + VN	N

Tabla 10: Resultados de sueros con 7 a 13 días posterior confirmación RT-PCR

RESULTADOS DE SUEROS CON 7 A 13 DIAS TRAS CONFIRMACIÓN POR PCR				
Resultado de la prueba		Condición de interés: COVID 19		Total
		Con enfermedad	Sin enfermedad	
ELECSYS	Positivo	16	0	16
SARS-CoV-2	Negativo	4	40	44
Total		20	40	60

Analito: Elecsys Anti SARS-CoV-2, instrumento: Cobas e411 – Roche.

Fuente: Propia

1) Sensibilidad diagnóstica: $[VP / (VP + FN)] \times 100$

- Sensibilidad diagnóstica: $[16 / (16 + 4)] \times 100$
- Sensibilidad diagnóstica: **80%**

2) Cálculo de los intervalos de confianza inferior y superior de la sensibilidad (95% confianza):

- Límite Inferior del IC = $(100 \times \frac{A - B}{C})$
- Límite Superior del IC = $(100 \times \frac{A + B}{C})$
- $A = 2 \times VP + 3.84$
- $A = 2 \times 16 + 3.84 = \mathbf{35.84}$
- $B = 1.96 \times \sqrt{3.84 + 4 \times \frac{(VP \times FN)}{(VP + FN)}}$
- $B = 1.96 \times \sqrt{3.84 + 4 \times \frac{(16 \times 4)}{(16 + 4)}} = \mathbf{7.99}$
- $C = 2 \times (VP + FN) + 7.68$
- $C = 2 \times (16 + 4) + 7.68 = \mathbf{47.68}$
- Límite Inferior del IC = $(100 \times \frac{35.84 - 7.99}{47.68}) = \mathbf{58.41 \%}$
- Límite Superior del IC = $(100 \times \frac{35.84 + 7.99}{47.68}) = \mathbf{91.93 \%}$

Se puede observar en el estudio que el valor estimado del laboratorio para la sensibilidad diagnóstica en sueros que tienen entre 7 a 13 días posterior a confirmación por RT-PCR para COVID 19 (tabla 10) es del 80% con un IC 58.41% - 91.93%. El valor estimado de sensibilidad del laboratorio se encuentra por debajo a lo declarado por el fabricante para este grupo de muestras 85.3% IC 78.6% - 90.6 %, sin embargo, el valor estimado del laboratorio se encuentra dentro del intervalo de confianza declarado por el fabricante permitiendo aceptar la verificación de la sensibilidad para este grupo de pacientes.

3.2.3. RESULTADOS DE LA VERIFICACIÓN DE LA SENSIBILIDAD EN SUEROS CON ≥ 14 DÍAS POSTERIOR A CONFIRMACIÓN POR RT-PCR

Tabla 11: Resultados de sueros con ≥ 14 días posterior confirmación RT-PCR

RESULTADOS DE SUEROS CON ≥ 14 DÍAS TRAS CONFIRMACIÓN POR PCR				
Resultado de la prueba		Condición de interés: COVID 19		
		Con enfermedad	Sin enfermedad	Total
ELECSYS	Positivo	30	0	30
SARS-CoV-2	Negativo	0	40	40
Total		30	40	70

Analito: Elecsys Anti SARS-CoV-2, instrumento: Cobas e411 – Roche.

Fuente: Propia

1) Sensibilidad diagnóstica: $[VP / (VP + FN)] \times 100$

- Sensibilidad diagnóstica: $[30 / (30 + 0)] \times 100$
- Sensibilidad diagnóstica: **100%**

2) Cálculo de los intervalos de confianza inferior y superior de la sensibilidad (IC al 95% confianza):

- Límite Inferior del IC = $(100 \times \frac{A - B}{C})$
- Límite Superior del IC = $(100 \times \frac{A + B}{C})$
- $A = 2 \times VP + 3.84$
- $A = 2 \times 30 + 3.84 = \mathbf{63.84}$

- $B = 1.96 \times \sqrt{3.84 + 4 \times \frac{(VP \times FN)}{(VP + FN)}}$
- $B = 1.96 \times \sqrt{3.84 + 4 \times \frac{(30 \times 0)}{(30 + 0)}} = \mathbf{3.84}$
- $C = 2 \times (VP + FN) + 7.68$
- $C = 2 \times (30 + 0) + 7.68 = \mathbf{67.68}$
- Límite Inferior del IC = $(100 \times \frac{63.84 - 3.84}{67.68}) = \mathbf{88.65\%}$
- Límite Superior del IC = $(100 \times \frac{63.84 + 3.84}{67.68}) = \mathbf{100\%}$

Se puede observar en el estudio que el valor estimado del laboratorio para sensibilidad en sueros que tienen ≥ 14 días posterior a confirmación por RT-PCR para COVID 19 es de 100% con un IC 88.65% - 100%. Este valor se encuentra por encima del valor estimado declarado por el fabricante para sensibilidad en este grupo de muestras 99.5% IC 97.0% - 100% por lo que la verificación es aceptable (tabla 11).

3.3. VERIFICACIÓN DE LA ESPECIFICIDAD DIAGNOSTICA

Para el estudio de la verificación de la especificidad se aplicaron los lineamientos descritos en la directriz para la validación y verificación de los procedimientos de análisis cualitativos en los laboratorios clínicos descritos por la INACAL donde indica procesar muestras (como mínimo 16) con diagnóstico clínico confirmado de ausencia de enfermedad. Se procesaron 40 sueros con serología negativa para anticuerpos anti SARS-CoV-2 por el método de electro quimioluminiscencia procesados en el equipo Cobas e411 de la casa comercial Roche, en el laboratorio clínico Precisa de la clínica San Borja (tabla 12).

Tabla 12: Resultados de Elecsys Anti SARS CoV 2 con serología no reactiva

RESULTADOS DE SUEROS PROCESADOS EN ELECSYS SARS CoV 2 SAN BORJA FRENTE A ELECSYS SARS CoV 2 EL GOLF				
Número de muestra	Elecsys SARS CoV 2 Laboratorio Precisa San Borja		Elecsys SARS CoV 2 Laboratorio Precisa el Golf	
	COI	Interpretación	COI	Interpretación
1	0.25	NO REACTIVO	0.23	NO REACTIVO
2	0.10	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
3	0.10	NO REACTIVO	0.09	NO REACTIVO
4	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
5	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
6	0.09	NO REACTIVO	0.11	NO REACTIVO
7	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
8	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
9	0.08	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
10	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
11	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
12	0.19	NO REACTIVO	0.18	NO REACTIVO
13	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
14	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
15	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
16	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
17	0.09	NO REACTIVO	0.07	NO REACTIVO
18	0.10	NO REACTIVO	0.10	NO REACTIVO
19	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
20	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
21	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
22	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
23	0.10	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
24	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
25	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
26	0.10	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
27	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
28	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
29	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
30	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
31	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
32	0.09	NO REACTIVO	0.09	NO REACTIVO
33	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
34	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
35	0.11	NO REACTIVO	0.09	NO REACTIVO
36	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
37	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
38	0.15	NO REACTIVO	0.11	NO REACTIVO
39	0.10	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
40	0.09	NO REACTIVO	0.08	NO REACTIVO
Punto de corte Elecsys Anti SARS CoV 2: COI < 1.0 No reactivo, COI ≥ 1.0 Reactivo				

Fuente: Propia

3.3.1. ESPECIFICACIONES DE DESEMPEÑO PARA ESPECIFICIDAD SEGÚN FABRICANTE

Según el fabricante la especificidad fue evaluada usando muestras de pacientes obtenidas antes de diciembre del 2019 y procesadas con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 reportando una especificidad del 99.80% con un intervalo de confianza del 99.69 – 99.88 % (tabla 13) (anexo 2).

Tabla 13: Especificaciones de desempeño para especificidad

Cohorte	N	No reactivo	Reactivo	Especificidad, % (IC del 95%)
Análisis de rutina	6305	6293	12	99.81 (99.67 – 99.90)
Donantes de sangre	4148	4139	9	99.78 (99.59 – 99.90)
Total	10453	10432	21	99.80 (99.69 – 99.88)

Analito: Elecsys Anti SARS CoV 2, instrumento: Cobas e411 – Roche.

Fuente: Inserto Elecsys Anti SARS CoV 2

3.3.2. RESULTADOS DE LA VERIFICACIÓN DE ESPECIFICIDAD

Tabla 14: Resultados de sueros con ausencia de anticuerpos SARS CoV 2

RESULTADOS DE SUEROS AUSENCIA DE ANTICUERPOS SARS COV 2				
Resultado de la prueba		Condición de interés: COVID 19		
		Con enfermedad	Sin enfermedad	Total
ELECSYS SARS-CoV-2	Positivo	46	0	46
	Negativo	4	40	44
Total		50	40	90

Analito: Elecsys Anti SARS CoV 2, instrumento: Cobas e411 – Roche.

Fuente: Propia

1) Especificidad diagnóstica = $[VN / (FP+VN)] \times 100$

- Especificidad diagnóstica = $[40 / (0 + 40)] \times 100$
- Especificidad diagnóstica = **100 %**

2) Cálculo de los intervalos de confianza inferior y superior de la especificidad (IC

al 95% confianza):

- $D = 2 \times VN + 3.84$
- $D = 2 \times 40 + 3.84 = \mathbf{83.84}$
- $E = 1.96 \times \sqrt{3.84 + 4 \times \frac{VN \times FP}{(VN + FP)}}$
- $E = 1.96 \times \sqrt{3.84 + 4 \times \frac{(40 \times 0)}{(40 + 0)}} = \mathbf{3.84}$
- $F = 2 \times (VN + FP) + 7.68$
- $F = 2 \times (40 + 0) + 7.68 = \mathbf{87.68}$
- Límite Inferior del IC = $(100 \times \frac{83.84 - 3.84}{87.68}) = \mathbf{91.24\%}$
- Límite Superior del IC = $(100 \times \frac{83.84 + 3.84}{87.68}) = \mathbf{100\%}$

Se puede observar en el estudio que el valor estimado de la especificidad diagnóstica del laboratorio es del 100% con un IC de 91.24% - 100% y se encuentra por encima del valor declarado por el fabricante para especificidad 99.8% IC 99.69% – 99.88% por lo que la verificación es aceptable, el procesamiento de muestras puede llevarse a cabo por el laboratorio que está verificando el método (Tabla 14).

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

4.1 DISCUSIÓN

La finalidad de todo laboratorio clínico es la de generar resultados oportunos y confiables, necesarios para la toma de decisiones clínicas, para esto los datos que se informan deben ser obtenidos con procedimientos precisos y exactos, permitiendo que los pacientes puedan elegir un laboratorio que asegure la máxima competencia técnica, que garantice que las decisiones clínicas sean tomadas en base a resultados confiables, minimizando los riesgos en la seguridad del paciente y aumentando la calidad del diagnóstico.

En la actualidad los avances tecnológicos en el laboratorio clínico han llevado al desarrollo progresivo de los analizadores automatizando los procedimientos y debido a la gran cantidad de nuevas pruebas que están apareciendo, ha generado la necesidad de evaluar los procedimientos para asegurar la calidad en el reporte de los resultados. Las organizaciones internacionales de calidad recomiendan que los laboratorios deben verificar las especificaciones de desempeño que indica el fabricante para los ensayos antes de procesar y entregar resultados y todo esto se debe realizar en las mismas condiciones de trabajo en el laboratorio, como el equipo, personal, población, condiciones ambientales entre otros, y así generar evidencia objetiva que confirmen su aplicación correcta, asegurando la calidad del procedimiento de medida.

La identificación temprana de casos de COVID 19 es primordial para el manejo de la propagación de esta enfermedad, para la confirmación del diagnóstico se usa la prueba de detección de ARN viral por PCR que es la forma más sensible y precisa para su diagnóstico, no obstante existe el riesgo de la presencia de factores que pueden afectar el reporte oportuno y la calidad de los resultados, entre ellos la calidad en la toma de muestra, la fuente de los reactivos, las fluctuaciones de la carga viral o incluso la complejidad de la prueba y sumando a estos los tiempos de respuesta largos en la generación de resultados pueden impedir la contención del brote.

Es por eso por lo que la situación actual exige que aparezcan pruebas más rápidas, fáciles de usar con una sensibilidad y precisión alta y que permitan identificar rápidamente a los

pacientes infectados, brindando tratamiento oportuno y evitando el contagio del virus en más pacientes. Una de estas pruebas es la detección de anticuerpos contra el SARS CoV 2, una herramienta que podría ayudar al diagnóstico del paciente con sospecha de la infección ya sea en casos de pacientes asintomáticos o días posteriores a la infección donde la sensibilidad de la RT-PCR disminuye, brindando información epidemiológica sobre el número de infectados ayudando en la toma de medidas de contención más eficaces.

Pero en el mercado se están comercializando múltiples pruebas de detección de anticuerpos contra el SARS CoV 2 en un corto periodo de tiempo con requisitos mínimos de validación debido a la necesidad urgente, esto genera preocupación sobre la calidad y su desempeño, es por eso que estas pruebas tienen que ser verificadas por el laboratorio demostrando que cumplen todas las especificaciones que indica el fabricante en las propias condiciones del laboratorio para poder emitir resultados confiables.

En este estudio se evaluó el desempeño analítico del inmunoensayo cualitativo Elecsys Anti SARS CoV 2 empleada para la identificación de anticuerpos totales por el método de electro quimioluminiscencia en el analizador automatizado cobas e411 de Roche diagnostica. Se verificó que la precisión por repetibilidad y precisión intermedia son menores a lo que indica el fabricante, además la sensibilidad diagnostica de la prueba para pacientes que tienen entre 7 a 13 días posterior a su resultado RT-PCR fue del 80% y para aquellos pacientes con más de 14 días una sensibilidad del 100%. La especificidad diagnostica obtenida fue del 100% obteniendo una verificación para la sensibilidad y especificidad aceptable a lo que establece el fabricante en las condiciones del laboratorio, asegurando de esta manera la calidad en el procesamiento de las muestras.

En el estudio de Kohnmer en Alemania (2020)¹² evaluó el desempeño de la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 en el equipo automatizado cobas e411 de Roche Diagnostica, la sensibilidad obtenida a partir una población de 45 muestras positivas para SARS CoV 2 con más de 14 días tras confirmación por RT-PCR fue del 75.6%, resultado menor a lo encontrado en el presente estudio, que fue del 100% para este grupo de pacientes, la

especificidad que obtuvieron fue del 97%, a comparación de lo obtenido que fue del 100%, valores por encima a lo declarado por el fabricante demostrando de esta manera que son pruebas elegibles para la detección de anticuerpos específicos contra el SARS CoV 2.

En comparación con el estudio de Lau en Singapur (2020)¹¹, donde evaluó el rendimiento de la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 en el analizador Cobas e801. La verificación de la precisión intermedia de la prueba fue con el uso de controles de primera opinión similar a nuestro estudio, obtuvieron un coeficiente de variación del 2.9% para el control negativo menor a lo demostrado en el equipo cobas e411 donde fue de 3.04% y un coeficiente de variación de 5.1% para el control positivo, en nuestro estudio fue del 2.26% demostrando en su estudio una mejor precisión para niveles negativos. La sensibilidad obtenida fue del 97.1% en pacientes con 14 días posterior a positividad confirmada por RT-PCR (n= 205), una sensibilidad del 100% en sueros con ≥ 21 días posterior a confirmación por RT-PCR (n= 144), La especificidad obtenida fue del 100% en sueros de pacientes del 2019 (n= 349), ambos resultados de parámetros similares a los encontrados en nuestro estudio. Demostrando en el estudio que la prueba de Elecsys presenta una buena precisión con un rendimiento excelente para la sensibilidad y especificidad en ambos equipos.

En el estudio de Nicol en Francia (2020)¹³, podemos comparar los resultados de su evaluación al rendimiento de tres inmunoensayos usados en la identificación de anticuerpos contra el SARS CoV 2, Euroimmun ELISA IgG / IgA, Abbott CLIA IgG y uno de flujo lateral, LFIA NG-Test IgG-IgM COVID-19, donde las sensibilidades obtenidas para los tres ensayos en pacientes con 14 días después de aparición de síntomas fue del 100% y la especificidad mayor del 98%. Resultados similares a lo obtenido en una población con más de 14 días de infección demostrando así que las pruebas serológicas pueden ser útiles para identificar infección COVID 19 pasado o para estudios epidemiológicos 14 días después de inicio de los síntomas.

Otro estudio en China a cargo de Liu (2020)¹⁴ donde evaluó el desempeño analítico del ensayo inmunológico Elecsys Anti SARS CoV 2 en el equipo automatizado Cobas e801, obtuvo una precisión por repetibilidad de 3.3% y una precisión intermedia de 3.6%,

valores por encima a lo demostrado en nuestro estudio, la sensibilidad en sueros en pacientes con 7 a 13 días posterior a confirmación por RT-PCR (n= 35) fue de 74.3% y la sensibilidad entre 14 – 20 días posterior a confirmación (n= 24) fue del 95.8% ambos resultados con menor sensibilidad a lo demostrado en nuestro estudio, en el estudio de especificidad se evaluaron muestras de pacientes de antes de diciembre del 2019 (n=79) donde se observó una especificidad del 100%.

Otro estudio en Alemania a cargo de Muench (2020)¹⁵, donde evaluó el desempeño del inmunoensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 demostró una sensibilidad de 85.3% en pacientes con 7 a 13 días posteriores a la confirmación por PCR (n=185) y 99.5% a los 14 días posteriores a la confirmación por PCR (n=150). Valores muy similares a lo encontrado en el estudio, aunque poseen una mejor sensibilidad a inicios de la enfermedad. La especificidad general (n= 10,453) fue del 99.80%. En este estudio se demostró una alta sensibilidad y especificidad lo que respalda su uso como herramienta para la identificación de infecciones pasadas por SARS CoV 2.

En Bélgica (2020), Herroelen¹⁶ evaluó el inmunoensayo Elecsys Anti SARS CoV 2 en el analizador automatizado cobas e601, demostrando una sensibilidad del 92.9% en pacientes con 10 – 20 días tras confirmación por RT-PCR (n=42) y una especificidad del 100% (n=56) resultado con una sensibilidad menor a lo encontrado en nuestro estudio, pero siendo mayor a lo declarado por el fabricante, demostrando un buen desempeño de la prueba para el monitoreo de la enfermedad.

En el estudio de Egger en Austria (2020)¹⁷ demostró una imprecisión mayor usando muestras de pacientes como controles en el inmunoensayo Elecsys Anti SARS CoV 2 en el analizador automatizado cobas e801, a su vez obtuvo una sensibilidad menor (76%) en pacientes de 11-15 día posterior a confirmación por RT-PCR a comparación de nuestro estudio que fue del 80%, para pacientes con más de 14 días posterior a confirmación la sensibilidad obtenida fue del 100% valor idéntico a nuestro estudio, la especificidad fue similar (99.8%), demostrando una alta sensibilidad en pacientes con más de 14 días posterior a confirmación siendo útil en el seguimiento de los casos de infección.

Otro estudio donde podemos comparar nuestros resultados es el de Harb en el Reino Unido (2020)¹⁸, donde evaluó el desempeño analítico de 3 inmunoensayos para el análisis de anticuerpos anti SARS CoV 2 entre ellos la prueba: Abbott Architect i2000 SARS CoV 2 IgG, LIAISON S1/S2 IgG SARS CoV 2 y Elecsys Anti SARS CoV 2 total en Cobas e601, las sensibilidades encontradas fueron de 95.31%, 90.77%, y 95.38%, respectivamente, valores de sensibilidad por debajo a lo obtenido en nuestro estudio (100%). Las especificidades de los ensayos de Abbott, Diasorin y Roche fueron del 99.7%, 97,67% y 100,00%, en esta oportunidad la especificidad fue igual en el equipo cobas e601 que en el e411, a partir de estos resultados se demuestra una alta especificidad, con los ensayos de Abbott y Roche seguidos de Diasorin. Abbott y Roche también tuvieron sensibilidades similares, seguidas de Diasorin.

En Alemania (2020)¹⁹, Haselmann y colaboradores realizaron un estudio que tuvo como objetivo evaluar el rendimiento de las pruebas de inmunoensayos comerciales lanzados recientemente. Se analizaron 51 muestras de suero de 26 pacientes con diagnóstico positivo para COVID 19 y 25 pacientes de control utilizando inmunoensayos Elecsys Anti SARS CoV 2 Roche en el analizador cobas e411, Euroimmun y Epitope para evaluar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico. En general, se determinó una sensibilidad diagnóstica del 92.3%, 96.2% y 100% con una respectiva especificidad diagnóstica del 100%, 100% y 86% para los inmunoensayos de Roche, Euroimmun y Epitope. Los inmunoensayos de Euroimmun y Roche revelaron una mayor especificidad que el ensayo Epitope sin una caída sustancial de la sensibilidad diagnóstica.

Un estudio similar realizado en Italia por Padoan (2020)²⁰, donde evaluó la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 en el analizador automatizado cobas e411, obtuvo una mejor precisión a lo demostrado en nuestro estudio, una repetibilidad para el nivel 1 de 1.21% y precisión intermedia 2.84%, para el nivel 2 un $\%CV_R$ de 0.87% y un $\%CV_{WL}$ de 2.83% demostrando una verificación en la precisión. La sensibilidad obtenida fue del 89.4% para pacientes con más de 12 días de inicio de síntomas mucho mayor al 80% encontrado en nuestro estudio y una especificidad del 97.6% valor menor a lo detectado. Los resultados que confirmaron que el inmunoensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 tiene una excelente

especificidad, mientras que la sensibilidad varía dependiendo del tiempo posterior a la infección.

A comparación del estudio de Higgins en Canadá (2021)²¹, donde también evaluó el ensayo Elecsys Anti SARS CoV 2 en el analizador cobas e411, exhibió una sensibilidad de 84.0% 15-30 días post-PCR positividad, la especificidad fue del 100% y la imprecisión fue <2% a lo cual verifica a lo declarado por el fabricante. En este estudio se obtuvieron estimaciones más bajas que la sensibilidad declarada por el fabricante en pacientes con ≥ 14 días después del diagnóstico comportamiento similar a nuestro estudio y el autor explico que puede deberse a las características de la población de pacientes, particularmente la gran población inmunodeprimida.

El estudio realizado en Perú por el Instituto Nacional de Salud (INS) y la casa comercial Roche (2020)²² sobre la verificación el desempeño de la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 para la identificación de anticuerpos contra el SARS CoV 2 en el analizador automatizado cobas e411, se realizó a partir de 60 muestra RT-PCR positiva con más 14 días post confirmación demostrando una sensibilidad del 96.67% (IC del 95% 77.1% - 95.1%) valor cercano a lo obtenido en nuestro estudio, pero igualmente verifica las especificaciones del fabricante. Para la evaluación de la especificidad se evaluaron 70 muestras negativas a SARS CoV 2 obteniendo una especificidad del 98.57% (IC del 95% 95.08% - 100%), resultado menor a lo demostrado en el estudio, pero verificable según especificaciones del fabricante, demostrando de esta manera que la prueba Elecsys Anti SARS CoV 2 es una prueba de alta calidad y confiabilidad siendo una valiosa herramienta para el control de la pandemia del COVID 19.

A partir del estudio realizado podrá servir como referencia para que los laboratorios puedan implementar un sistema de calidad en el reporte de sus resultados realizando la verificación de los procedimientos y asegurando que los laboratorios cumplan con las especificaciones del desempeño brindadas por el fabricante en las propias condiciones del laboratorio.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

El presente estudio evaluó la precisión, sensibilidad y especificidad del ensayo inmunológico Elecsys Anti SARS CoV 2 en el analizador automatizado Cobas e411 de la casa comercial Roche diagnostica. La precisión obtenida a partir de controles internos en condiciones de repetibilidad fue de 2.62% y 1.36% y por precisión intermedia de 3.04% 2.26% en los niveles de control 1 y 2 respectivamente. La sensibilidad obtenida fue de 80% en pacientes con 7 a 13 días posterior confirmación de infección por RT PCR y 100% en pacientes con 14 días a más, mientras que la especificidad fue del 100% demostrando ser una prueba altamente sensible y específica.

La verificación de la precisión del inmunoensayo a partir del uso de controles de primera opinión es menor a lo dispuesto por el fabricante en ambos niveles y en las condiciones de repetibilidad y precisión intermedia del laboratorio.

Se verificó el desempeño de la sensibilidad del inmunoensayo en las propias condiciones del laboratorio, tanto en pacientes con 7 a 13 días posterior a confirmación de infección por RT-PCR como en pacientes con 14 días a más tras confirmación de enfermedad, demostrando ser una prueba altamente sensible a medida que transcurren los días posterior a la infección, mejorando su utilidad como apoyó en el diagnóstico de la enfermedad.

Se demostró que el inmunoensayo presenta una alta especificidad del 100% concluyendo que al ser una prueba muy específica permite identificar correctamente a los pacientes que no presentan la enfermedad junto a un resultado RT- PCR negativo.

Esta prueba permite determinar la seroprevalencia en la población, identificando títulos de anticuerpos para determinar la inmunidad, la detección de poblaciones de alto riesgo como los trabajadores de la salud, que están en contacto frecuente y cercano con pacientes infectados tomando un rol importante en el seguimiento de la pandemia y creación de políticas de control para la salud pública de los países de la región.

5.2 RECOMENDACIONES

- ✓ Se necesitan con urgencia ensayos serológicos confiables de alto rendimiento en la identificación de anticuerpos anti SARS CoV 2 para lograr una contención efectiva de la pandemia COVID-19, ya que es de crucial importancia comprender la fuerza y la duración de la inmunidad después de la infección y tomar decisiones informadas sobre el manejo de la enfermedad.
- ✓ Se recomienda que los laboratorios deben evaluar la precisión de sus procedimientos y de esta manera verificar que el laboratorio puede generar un mismo resultado a partir de diferentes mediciones, asegurando resultados confiables y reproducibles para un mejor seguimiento en la clínica del paciente.
- ✓ Se recomienda que todos los laboratorios verifiquen los ensayos utilizados en la rutina diaria para diagnóstico y monitoreo de los pacientes, ya que es muy importante que las pruebas de laboratorio puedan correctamente diferenciar entre aquellos individuos que poseen la enfermedad de los que no, esto se puede obtener a partir de una adecuada sensibilidad y especificidad en la prueba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li Z, *et al.* Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Journal of Medical Virology*, 2020; (92): 1518–1524.
2. Aramburu A. Precisión diagnóstica de pruebas rápidas de detección de anticuerpos para SARS-CoV-2. Instituto Nacional de Salud, 2020; (1): 1-25.
3. Estrada K. Validación secundaria y verificación del desempeño de la prueba rápida “COVID-19 IgG/IgM rapid test device”. Instituto Nacional de Salud, 2020; (1): 1-5.
4. Sociedad Española de Enfermedades, Infecciosas y Microbiología Clínica. Recomendaciones de SEIMC sobre el uso de las pruebas de detección de anticuerpos. SEIMC; 2020.
5. Rodríguez G, Blanco R. Aseguramiento de la calidad analítica y norma ISO 17 025 en laboratorios clínicos y químicos. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas*. 2001; 22(1-2):83-97.
6. Instituto Nacional Calidad. Directriz para la validación y verificación de los procedimientos de análisis cualitativos en los laboratorios clínicos. Inacal; 2020.
7. INACAL. Norma Técnica Peruana NTP-ISO 15189: 2014. Medical Laboratories; 2015.
8. Ministerio de Salud de Protección Social. Lineamientos para el uso de pruebas moleculares RT-PCR, pruebas de antígeno y pruebas serológicas para SARS-CoV-2 (COVID-19) en Colombia. Minsalud. 2020; (7):1-34.
9. Lavado E. Estrategias de gestión para la adecuación de la norma NTP ISO 15189:2014 para laboratorio clínicos particulares en la ciudad de Lima caso: Policlínico María Graña. [Lima]: Callao; 2019.
10. System aurix P. Documentos Específicos - INACAL [Internet]. INACAL portal. [citado 19 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.inacal.gob.pe/acreditacion/categoria/documentos-especificos>.
11. Lau C, *et al.* Evaluation of the Roche Elecsys Anti-SARS-CoV-2 Assay. *medRxiv*. 2020;2020.06.28.20142232.
12. Kohmer N, Westhaus S, Rühl C, Ciesek S, Rabenau H. Brief clinical evaluation of six high-throughput SARS-CoV-2 IgG antibody assays. *Journal of Clinical Virology*. 2020; 129:104480.

13. Nicol T, et al. Assessment of SARS-CoV-2 serological tests for the diagnosis of COVID-19 through the evaluation of three immunoassays: Two automated immunoassays (Euroimmun and Abbott) and one rapid lateral flow immunoassay (NG Biotech). *J Clin Virol.* 2020; 129:104511.
14. Favresse J, et al. Clinical Performance of the Elecsys Electrochemiluminescent Immunoassay for the Detection of SARS-CoV-2 Total Antibodies. *Clin Chem.* 2020; 66(8):1104-6.
15. Muench P, et al. Development and Validation of the Elecsys Anti-SARS-CoV-2 Immunoassay as a Highly Specific Tool for Determining Past Exposure to SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol.* 2020 ;58(10):1-11.
16. Herroelen P, Martens G, De Smet D, Swaerts K, Decavele A. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2: Comparative Clinical Performance of Seven Commercial Serology Tests. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(5):610-9.
17. Egger M, et al. Comparison of the Elecsys Anti-SARS-CoV-2 immunoassay with the EDI enzyme linked immunosorbent assays for the detection of SARS-CoV-2 antibodies in human plasma. *Clin Chim Acta.* 2020; 509(1):18-21.
18. Harb R, Remaley A, Sacks D. Evaluation of Three Commercial Automated Assays for the Detection of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies. *Clin Chem.* 2020; 66(10):1351-3.
19. Haselmann V, et al. Comparison of test performance of commercial anti-SARS-CoV-2 immunoassays in serum and plasma samples. *Clin Chim Acta.* 2020; 510(1):73-8.
20. Padoan A, et al. Analytical and clinical performances of five immunoassays for the detection of SARS-CoV-2 antibodies in comparison with neutralization activity. *EBio Medicine.* 2020; 62(1):103101.
21. Higgins V, Fabros A, Kulasingam V. Quantitative measurement of anti-SARS-CoV-2 antibodies: Analytical and clinical evaluation. *J Clin Microbiol.* 2021;3149-20
22. Ministerio de salud. Nota informativa N° 104-2020 - UGC-DG-CNSP/INS: Reporte de evaluación de las pruebas serológicas para SARS-CoV-2 (COVID 19) - Kit de prueba Elecsys Anti SARS-CoV-2 en calidad de demostración (DEMO) - ROCHE. Roche Diagnóstica Perú; 2020.
23. Long Q, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. *medRxiv.* 2020; 2020.03.18.20038018.

24. Serrano M, et al. Comparison of commercial lateral flow immunoassays and ELISA for SARS-CoV-2 antibody detection. *J Clin Virol.* 2020;129(1):104529.
25. Van J, et al. Diagnostic performance of seven rapid IgG/IgM antibody tests and the Euroimmun IgA/IgG ELISA in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(8):1082-1087.
26. Liu R, et al. Analysis of adjunctive serological detection to nucleic acid test for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection diagnosis. *Int Immunopharmacol.* 2020; 86(1):106746.
27. Beavis K, et al. Evaluation of the EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 ELISA Assay for detection of IgA and IgG antibodies. *J Clin Virol.* 2020; 129:104468.
28. Chávez L. Evaluación del desempeño analítico del equipo hematológico Medonic CA 530 Thor. *Bioquímica.* 2009; 34(2):69-76.
29. Moriano P. Coronavirus de Wuhan & COVID 19. *BadaJoz Veterinaria.* 2020; (18)16-21.
30. Organización Panamericana de la Salud. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19. 2020; 1(1):11.
31. Díaz F, Toro A. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med Lab.* 2020; 24(3):183-205.
32. Funes D. División de la Asociación Argentina de Microbiología. Sociedad Argentina de Microbiología. 2020; (1)1-31.
33. Pastrian G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int J Odontostomat.* 2020; 14(3):331-7.
34. Organización Panamericana de la Salud. Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus (COVID-19). OPS/OMS; 2020.
35. Centro nacional de epidemiología, prevención y control de enfermedades. Boletín epidemiológico del Perú 2020. Perú: MINSA; 18-24 octubre p. 36. Report No.: 29.
36. Weekly epidemiological update - 17 November 2020 [Internet]. [citado 18 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---17-november-2020>

37. Situación del COVID-19 en el Perú [Internet]. CDC MINSA. [citado 8 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/covid-19/covid-cajas/situacion-del-covid-19-en-el-peru/>
38. Reina J. El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. *Vacunas*. 1 de enero de 2020;21(1):17-22.
39. Ruiz A, Jiménez M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm*. 2020; 61(2):15117.
40. Dirección general de, salud pública, calidad e, innovación. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias; 2020.
41. OMS. Transmisión del SARS-CoV-2: repercusiones sobre las precauciones en materia de prevención de infecciones. WHO; 2020.
42. Oliva J. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta*. 2020;3(2):79-86.
43. Espinosa F. Inmunopatología de la infección por virus SARS-CoV-2. *Acta Pediátrica México*. 2020; 41(51):42-50.
44. Accinelli R, et al. COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2020; 37(2):302-11.
45. Altamirano M, Sandoval M, Pérez G. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Alerg Asma E Inmunol Pediátricas*. 2020; 29(1):5-15.
46. De León J, *et al*. SARS-CoV-2 y sistema inmune: una batalla de titanes. *Horizonte Médico*. 2020; 20(2):1-7.
47. García M. Diagnóstico por el laboratorio del virus SARS-CoV-2 agente de la infección COVID-19. *Farmacéuticos*. 2020; 1:1-22.
48. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 [Internet]. [citado 3 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
49. Jiménez I. Interpretación de las pruebas diagnósticas del virus SARS- Cov-2. *Acta Pediátrica México*. 2020; 41(4):51-7.
50. Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS FRENTE A SARS-CoV-2. 2020. 2020;1:9.

51. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 27 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-con-virus-covid-19>
52. WHO. Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2: orientaciones provisionales, 11 de septiembre de 2020. 2020 [citado 14 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/335830>.
53. Ministerio de salud y protección social. Lineamientos para el uso de pruebas moleculares RT-PCR y pruebas de antígeno y serológicas para SARS-CoV-2 (COVID-19) en Colombia. Minsalud. 2020; 1:1-29.
54. Ramírez A, Valencia E, Carrillo C, Ayala E, Delgado J, Cruz A. Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después. Horizonte Médico (Lima). 2020; 20(2):1231-1231.
55. Ministerio de salud. Directiva Sanitaria para la Vigilancia Epidemiológica de la Enfermedad por Coronavirus (COVID-19) en el Perú. 905-2020 nov 3, 2020 p. 32.
56. Albán C, Ricardina N. Evaluación del control de calidad interno, realizado en el Laboratorio de Bioquímica Clínica del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública INSPI desde noviembre del 2012 hasta abril del 2013. 2014 [citado 18 de noviembre de 2020]; Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/7578>.
57. Cabredo M. Desempeño del procedimiento de medida de la hormona estimulante de la tiroides. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2015 [Tesis para optar grado de maestra en Medicina con mención en Patología Clínica]. Lima: Universidad San Martín de Porres; 2015.
58. Chávez L, López S, Barlandas E, Armenta A. Evaluación del desempeño analítico del equipo hematológico Medonic CA 530 Thor. Bioquímica. 2009;34(2):69-76.
59. García C. Verificación de la precisión y veracidad en pruebas de coagulación: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activado y fibrinógeno, analizador BCS – XP, Siemens. Lima - Perú 2015. [Lima]: UNMSM; 2017.
60. Villena G. Error total de los glucómetros accu-check: “active y performance” para tres niveles de medición en muestras de plasma de pacientes del Hospital Militar Central. Lima Septiembre-2017. [Lima]: UNW; 2017.
61. Pasquel C. La acreditación en Latinoamérica con la norma 15189 para los laboratorios clínicos. Laboratorio clínico. 2018;11(1):1-5.

62. Normas Técnicas Peruanas (NTP) | INACAL Perú [Internet]. [citado 8 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.inacal.gob.pe/principal/categoria/normas-tecnicas-peruanas>.
63. Roche Diagnóstica. Prueba serológica para la detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Roche Diagnóstica Perú; 2020.

ANEXO 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DIMENSIONES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
Desempeño analítico	Repetibilidad	Grado de concordancia entre los valores de una serie repetida de ensayos, utilizando una muestra homogénea, bajo condiciones establecidas.	Concordancia resultados de mediciones sucesivas de un mismo mensurando, bajo las mismas condiciones, en un corto periodo de tiempo.	Cuantitativo	Razón	CV%	Estadístico
	Precisión total		Concordancia resultados de mediciones sucesivas de un mismo mensurando, bajo las mismas condiciones, en un amplio periodo de tiempo.	Cuantitativo	Razón	CV%	Estadístico
	Sensibilidad diagnóstica	Proporción de pacientes con un trastorno clínico bien definido (o condición de interés), cuyos resultados de la prueba sean positivos o excedan un límite de decisión definido.	Proporción de muestras positivas por el método ECLIA del total de pacientes que si tienen la condición de interés.	Cuantitativo	Razón	Sensibilidad %	Estadístico
	Especificidad diagnóstica	Proporción de sujetos que no tienen un trastorno clínico específico (o condición de interés), cuyos resultados de la prueba sean negativos o dentro del límite de decisión definido	Proporción de muestras negativas por el método ECLIA del total de pacientes que no tienen la condición de interés.	Cuantitativo	Razón	Especificidad %	Estadístico
Serología para SARS CoV2 IgM/IgG	Anticuerpos anti SARS-CoV-2	Presencia de anticuerpos dirigidos contra el Coronavirus 2 causante de síndrome respiratorio agudo grave en suero.	Reactividad del suero a la prueba de ECLIA anti SARS-CoV-2	Cualitativa	Nominal	Reactivo No reactivo	Test ECLIA

ANEXO 2: INSERTO REACTIVO ELECSYS ANTI-SARS-COV-2

09203095500 V3.0

Elecsys Anti-SARS-CoV-2

cobas®

REF			SYSTEM
09203095190	09203095500	200	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Español

Información del sistema

Analizador cobas e 411: número de test 3000

Analizadores cobas e 601 y cobas e 602: código de aplicación 737

Uso previsto

Elecsys Anti-SARS-CoV-2 es un inmunoensayo para la detección cualitativa *in vitro* de anticuerpos (incluyendo IgG) dirigidos contra el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) en suero y plasma humanos. El test está previsto como ayuda en la determinación de la reacción inmunológica contra el SARS-CoV-2.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está previsto para su uso en inmunoanalizadores cobas e.

Características

El SARS-CoV-2, el agente causante de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), es un virus ARN monocatenario con envoltura de la familia Coronaviridae, género Betacoronavirus. Los virus de esta familia presentan similitudes en su genoma y organización, incluidas las 4 proteínas estructurales: la proteína S ("spike"), la proteína E (envoltura), la proteína M (membrana) y la proteína N (nucleocápside). Causan enfermedades cuyos síntomas van desde un resfriado común leve hasta otros más severos tales como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, del inglés Severe Acute Respiratory Syndrome), el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, del inglés Middle East Respiratory Syndrome) y la COVID-19 (del inglés Coronavirus Disease 2019). Otros coronavirus que se sabe que infectan a los seres humanos incluyen 229E, NL63, OC43 y HKU1. Estos últimos son ubicuos y la infección generalmente causa síntomas similares a los del resfriado común o la gripe.^{1,2}

El SARS-CoV-2 se transmite de persona a persona principalmente por las gotitas respiratorias pero también de forma indirecta a través de superficies contaminadas.^{3,4,5,6} El virus infecta las células del huésped a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2 por sus siglas en inglés), expresada principalmente en los pulmones.^{7,8}

Se cree que el período de incubación de la COVID-19 es de 14 días después de la exposición, con un período de incubación medio de 4-5 días.^{9,10} Todavía no se ha establecido con claridad el período durante el cual un individuo con COVID-19 es infeccioso. Sin embargo, se ha descrito la transmisión tanto de individuos sintomáticos como asintomáticos.^{1,11,12,13,14,15} Las personas infectadas suelen presentar fiebre y síntomas respiratorios.^{16,17,18} El espectro de los síntomas de la infección van de leve a críticos, y los casos graves aparecen predominantemente en adultos de edad avanzada o con comorbilidades médicas subyacentes.^{17,19,20}

El diagnóstico definitivo de COVID-19 requiere la detección directa de ARN de SARS-CoV-2 mediante la tecnología de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT).^{21,22,23} Los ensayos serológicos, los cuales detectan anticuerpos contra el SARS-CoV-2, pueden contribuir a identificar individuos infectados anteriormente por el virus y a evaluar el grado de exposición de una población. De ese modo, podrían ayudar a decidir sobre la aplicación, puesta en vigor o relajación de medidas de contención.²⁴

Tras la infección con el SARS-CoV-2, el huésped crea una respuesta inmune contra el virus, incluida la producción de anticuerpos específicos contra los antígenos virales. Conocer la dinámica de la respuesta de los anticuerpos al virus resulta fundamental para establecer el período de tiempo relevante para utilizar las pruebas serológicas. Se han detectado tanto inmunoglobulina M (IgM) como G (IgG) desde el 5.º día después de la aparición de los síntomas.^{25,26} Se ha observado una seroconversión media en el 10.º-13.º día para IgM y en el 12.º-14.º día para IgG.^{27,28,29}, mientras que se han comunicado niveles máximos en la semana 2-3 para IgM, en la 3.ª-6.ª semana para IgG y en la 2.ª semana para los anticuerpos totales.^{25,26,27,28,29,30,31} Si bien la IgM parece decaer alrededor de la 6.ª-7.ª semana^{32,33} en ese momento se observa una elevada seropositividad de IgG.^{25,32,33} Mientras que la IgM suele ser el principal tipo de anticuerpos secretado en la sangre en las etapas tempranas de una

respuesta inmune primaria, las concentraciones y el orden cronológico de la aparición de anticuerpos IgM e IgG parecen ser altamente variables para el SARS-CoV-2.

Los anticuerpos IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 a menudo aparecen de forma simultánea, y se han comunicado algunos casos en los que la IgG aparece antes que la IgM, lo que limita su utilidad diagnóstica.^{26,27,29,34,35}

Después de la infección o la vacunación, la fuerza de unión de los anticuerpos a los antígenos aumenta a lo largo del tiempo por un proceso denominado maduración de la afinidad.³⁶ Los anticuerpos de alta afinidad pueden producir la neutralización mediante el reconocimiento y la unión de epítomos víricos específicos.^{37,38} Mientras que aún deben identificarse correlaciones de inmunidad/protección frente al SARS-CoV-2, la neutralización del virus se considera una función esencial de los anticuerpos.³⁹ En la infección por SARS-CoV-2, los anticuerpos dirigidos contra las proteínas "spike" y la nucleocápside se forman a partir del 9.º día, lo que se corresponde con una fuerte respuesta neutralizante que sugiere que la seroconversión puede ofrecer protección al menos durante un tiempo limitado.^{34,40,41,42,43} Sin embargo, serán necesarias más evidencias científicas para determinar si los anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 confieren inmunidad a largo plazo.

El ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 utiliza una proteína recombinante que representa al antígeno de la nucleocápside (N) en un formato de ensayo sándwich de doble antígeno que favorece la detección de anticuerpos de alta afinidad frente al SARS-CoV-2. El ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 detecta títulos de anticuerpos que han demostrado una correlación positiva con anticuerpos neutralizantes en ensayos de neutralización.^{44,45}

Principio del test

Técnica sándwich. Duración total del ensayo: 18 minutos.

- 1.ª incubación: 20 µL de muestra, un antígeno recombinante biotinilado específico del SARS-CoV-2 y un antígeno recombinante específico del SARS-CoV-2 marcado con quelato de ruténio²¹ reaccionan para formar un complejo sándwich.
- 2.ª incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- El software proporciona automáticamente los resultados comparando la señal de electroquimioluminiscencia obtenida del producto de reacción de la muestra con la señal del valor de corte obtenido anteriormente por calibración.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) ruténio(II)-(Ru(bpy)₃)³⁺

Reactivos - Soluciones de trabajo

El pack de reactivos (M, R1, R2) está etiquetado como ACOV2.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 12 mL:
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL;
conservante.
- R1 SARS-CoV-2-Ag-biotina (tapa gris), 1 frasco, 16 mL:
Antígeno biotinilado específico del SARS-CoV-2 recombinante (E. coli) < 0.5 mg/L; tampón HEPES²⁰ 50 mmol/L, pH 7.7;
conservante.
- R2 SARS-CoV-2--Ru(bpy)₃³⁺ (tapa negra), 1 frasco, 16 mL:
Antígeno recombinante específico de SARS-CoV-2 marcado con un complejo de ruténio; conservante < 0.5 mg/L; tampón HEPES 50 mmol/L, pH 7.7, conservante.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2

cobas®

b) HEPES - ácido [4-(2-hidroxietil)-piperazina]-etanosulfónico

- ACOV2 Cal1 Calibrador 1 negativo (tapa blanca), 1 frasco de 0.67 mL:
suero humano, no reactivo para anticuerpos anti-SARS-CoV-2; tampón; conservante.
- ACOV2 Cal2 Calibrador 2 positivo (tapa negra), 1 frasco de 0.67 mL:
suero humano, reactivo para anticuerpos anti-SARS-CoV-2; tampón; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:



Atención

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Prevención:

- P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.
- P272 Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.
- P280 Llevar guantes de protección.

Respuesta:

- P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.
- P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

Eliminación:

- P501 Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. Los hemoderivados han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizada individualmente y libre de HBsAg y de anticuerpos anti-HCV y anti-HIV. Los métodos analíticos emplearon pruebas aprobadas por la FDA o que cumplen con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

El suero que contiene anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (ACOV2 Cal2) fue inactivado por calor durante 30 minutos a 56 °C.

 Dado que ni la inactivación ni el método de test pueden excluir con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este tipo de material con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{46,47}

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Destinado al uso profesional.

Los reactivos contenidos en el kit están listos para el uso y se suministran en frascos compatibles con el sistema.

 Analizador **cobas e 411**: Colocar los calibradores en el analizador a 20-25 °C sólo con el objeto de efectuar una calibración. Después del uso, cerrar los frascos tan pronto como fuera posible y conservar a 2-8 °C en posición vertical.

Debido a posibles efectos de evaporación, se recomienda no efectuar más de 4 procedimientos de calibración por juego de frascos de calibradores.

 Analizadores **cobas e 601** y **cobas e 602**: efectuar un único procedimiento de calibración por frasco.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

 Nota: las etiquetas de los viales contienen 2 códigos de barras distintos. El código de barras impreso entre las marcas amarillas está destinado exclusivamente al sistema **cobas 8000**. Si utiliza el sistema **cobas 8000**, gire la tapa del frasco 180° en la posición correcta en la que el código de barras entre los marcadores amarillos puede ser leído por el sistema. Coloque el vial en el analizador de la manera habitual.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el kit de reactivos Elecsys en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad del pack de reactivos	
Sin abrir, a 2-8 °C	Hasta la fecha de caducidad indicada
Una vez abierto, a 2-8 °C	21 días
En los analizadores	14 días

Estabilidad de los calibradores	
Sin abrir, a 2-8 °C	Hasta la fecha de caducidad indicada
Una vez abierto, a 2-8 °C	72 horas
En los analizadores cobas e 411 , a 20-25 °C	Hasta 3 horas
En los analizadores cobas e 601 y cobas e 602 , a 20-25 °C	Utilizar una sola vez

Conservar los calibradores en posición vertical a fin de evitar que la solución se adhiera a la tapa hermética.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio o con EDTA di o tripotásico.

Pueden emplearse tubos para plasma con heparina de litio y EDTA dipotásico que contengan gel separador.

Sangre capilar recogida en suero o en tubos de muestra con heparina de litio o EDTA dipotásico.

 Criterio: desviación absoluta de las muestras negativas ± 0.3 COI (índice de cut-off) del valor de suero; muestras reactivas: recuperación entre 70-130 % del valor de suero.

 Estabilidad: 7 días a 15-25 °C, 7 días a 2-8 °C, 28 días a -20 °C (± 5 °C). Las muestras pueden congelarse 3 veces.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2



No alterar posteriormente las muestras con aditivos (p. ej., biocidas, antioxidantes o sustancias que puedan modificar el pH o la fuerza iónica de la muestra). De lo contrario se puede obtener una recuperación errónea. Las muestras agrupadas y los materiales de tipo artificial pueden ejercer diversos efectos sobre los ensayos provocando eventualmente resultados discrepantes.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras, calibradores y controles.

Debido a posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y calibradores dentro de un lapso de 2 horas.

El buen funcionamiento del ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 ha sido establecido sin el uso de muestras de cadáveres o líquidos biológicos que no sean suero y plasma.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 09216928190, PreciControl Anti-SARS-CoV-2, 4 x 1.0 mL
- [REF] 03609987190, Diluent MultiAssay, 2 x 16 mL de diluyente para muestras

• Equipo usual de laboratorio

• Analizador cobas e

Material adicional para el analizador cobas e 411:

- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
- [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución de limpieza para la célula de medida
- [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua del depósito de lavado
- [REF] 11933159001, Adaptador para SysClean
- [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 cubetas de reacción
- [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta
- [REF] 11800507001, Clean-Liner

Materiales adicionales para los analizadores cobas e 601 y cobas e 602:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución de limpieza al finalizar un ciclo y enjuagar tras cambio de reactivos
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 bandejas con 84 cubetas de reacción y puntas de pipeta, bolsas de residuos
- [REF] 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Materiales adicionales para todos los analizadores:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metodología referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los reactivos.

Calibradores:

colocar los calibradores en la zona prevista para las muestras.

Todos los datos necesarios para calibrar el test se introducen automáticamente en el analizador.

Después de efectuar una calibración, conservar los calibradores a 2-8 °C o desecharlos (analizadores cobas e 601 y cobas e 602).

Calibración

No se dispone de estándar internacional para Anti-SARS-CoV-2.

Intervalo de calibraciones: efectuar la calibración una vez por lote de reactivos con los calibradores ACOV2 Cal1, ACOV2 Cal2 y reactivo fresco (de un kit de reactivos registrado como máximo 24 horas antes en el analizador).

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- Después de 25 días si se utiliza el mismo lote de reactivos
- después de 7 días si se utiliza el mismo kit de reactivos en el analizador
- En caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Anti-SARS-CoV-2.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los controles también pueden prepararse de la manera siguiente:

Control negativo: determinar el COI de ACOV2 Cal1 como si se tratara de una muestra de rutina. Agrupar las muestras de suero con un resultado de COI de ≤ 150 % comparado con el resultado de COI de ACOV2 Cal1 (se recomienda agrupar ≥ 5 muestras no reactivas en este intervalo). Mezclar cuidadosamente para evitar la formación de espuma. Preparar alícuotas de 250 μ L como mínimo de las muestras agrupadas y guardarlas congeladas a -20 °C (± 5 °C) o a temperaturas inferiores. Utilizar estas alícuotas para realizar el control de calidad periódico.

Este control negativo tiene un intervalo diana de COI < 0.8 (resultado del ensayo cualitativo "no reactivo").

Control positivo: determinar el COI de ACOV2 Cal2 como si se tratara de una muestra de rutina. Agrupar las muestras de suero con un resultado de COI superior al resultado de COI de ACOV2 Cal2 (se recomienda agrupar ≥ 3 muestras reactivas en este intervalo). Diluir las muestras agrupadas añadiendo suero negativo agrupado (para el criterio de agrupación, consultar el control negativo) o Diluent MultiAssay para obtener un COI entre 3 y 15. Mezclar cuidadosamente para evitar la formación de espuma. Se recomienda confirmar la reactividad calculada después de la dilución con una medición. Preparar alícuotas de 250 μ L como mínimo de las muestras agrupadas y guardarlas congeladas a -20 °C (± 5 °C) o a temperaturas inferiores. Utilizar estas alícuotas para realizar el control de calidad periódico. Al utilizar este control por primera vez, determinar el COI del control midiendo el control por triplicado con un pack de reactivos recién abierto.

La mediana obtenida de estas mediciones sirve como valor diana para este control positivo. Las siguientes mediciones de todas las alícuotas de este material de control deben coincidir con este valor diana ± 45 % (3 DE = 45 %, 1 DE = 15 %; resultado del ensayo cualitativo "reactivo"). Si, por algún motivo, el control de calidad falla, descongelar una nueva alícuota y volver a evaluar el funcionamiento del ensayo.

El valor diana del control positivo es específico del lote y la determinación de dicho valor, tal como se ha descrito anteriormente, se debe realizar para cada lote del ensayo.

Después de la medición, desechar las alícuotas con un volumen restante de 250 μ L o menor. Las alícuotas con un volumen restante de más de 250 μ L pueden volver a utilizarse si se tapan herméticamente y se guardan inmediatamente a 2-8 °C durante 3 días como máximo.

Si, por algún motivo, el control de calidad falla, descongelar una nueva alícuota de control y volver a evaluar el funcionamiento del ensayo.

Elecsys Anti-SARS-CoV-2

cobas®

También se pueden utilizar muestras de pools de plasma con una reactividad similar. Sin embargo, después de su descongelación, el plasma suele volver a coagular. Si esto ocurre, desechar la alícuota o centrifugarla antes del uso. No mezclar muestras de suero y muestras de plasma para preparar un pool de muestras.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada estuche de reactivos y después de cada calibración.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Nota: los controles deberían analizarse como controles externos. Todos los valores e intervalos deben introducirse manualmente. Consultar la sección de control de calidad del manual del operador o la ayuda on-line del software del instrumento. El analizador admite un solo valor diana y un solo intervalo por nivel de control. Los valores diana específicos del lote de reactivos deben volver a introducirse cada vez que se utiliza un lote de reactivos con valores e intervalos de control diferentes. No se pueden utilizar simultáneamente dos lotes de reactivo con diferentes valores diana e intervalos de control en la misma serie.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente el punto de corte basándose en las mediciones de ACOV2 Cal1 y ACOV2 Cal2.

El resultado de una muestra se indica como reactivo o no reactivo así como en forma de índice de cut-off (COI; señal de la muestra/punto de corte).

Interpretación de los resultados

Los resultados obtenidos con el test Elecsys Anti-SARS-CoV-2 pueden interpretarse de la manera siguiente:

Resultado numérico	Mensaje del resultado	Interpretación
COI < 1.0	No reactivo	Negativo para anticuerpos anti-SARS-CoV-2
COI ≥ 1.0	Reactivo	Positivo para anticuerpos anti-SARS-CoV-2

La magnitud del resultado medido por encima del punto de corte no es indicativa de la cantidad total de anticuerpos presente en la muestra. La respuesta inmunológica individual tras la infección por SARS-CoV-2 varía considerablemente y puede generar resultados divergentes con los ensayos de diferentes fabricantes. Los resultados de los ensayos de diferentes fabricantes no deberían intercambiarse.

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 1129 µmol/L o ≤ 66 mg/dL
Hemoglobina	≤ 1000 mg/dL o ≤ 10 g/L
Intralipid	≤ 2000 mg/dL
Biotina	≤ 4912 nmol/L o ≤ 1200 ng/mL
Factores reumatoideos	≤ 1200 UI/mL
IgG	≤ 7.0 g/dL o ≤ 70 g/L
IgA	≤ 1.6 g/dL o ≤ 16 g/L
IgM	≤ 1.0 g/dL o ≤ 10 g/L

Criterio: las muestras con un COI ≥ 1.0 produjeron una desviación ≤ 20 %. Las muestras con un COI < 1.0 generaron una desviación ≤ 0.2 COI.

No se han analizado posibles interferencias por fármacos que no sean biotina, por lo que no se pueden excluir interferencias.

Con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2, no se detectó ningún resultado falsamente negativo causado por el efecto prozona. Sin embargo, no se puede excluir completamente este efecto.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el ruténio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Un resultado negativo de test no descarta por completo la posibilidad de una infección por SARS-CoV-2. Las muestras de suero o plasma de una fase muy temprana (previa a la seroconversión) pueden arrojar resultados negativos. Por lo tanto, este test no puede utilizarse para el diagnóstico de la infección aguda. Además, los títulos pueden disminuir con el tiempo y eventualmente volverse negativos.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, muestras y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 1 ciclo por día durante 5 días y 5 determinaciones por muestra. Se obtuvieron los resultados siguientes:

Analizador cobas e 411					
Muestra	Media COI	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE COI	CV %	DE COI	CV %
Suero humano 1*	0.063	0.002	2.4	0.003	4.4
Suero humano 2*	0.052	0.001	2.5	0.003	5.7
Suero humano 3**	1.16	0.021	1.8	0.052	4.5
Suero humano 4**	1.22	0.034	2.8	0.057	4.7
Suero humano 5***	5.02	0.137	2.7	0.209	4.2
Suero humano 6***	13.4	0.219	1.6	0.663	5.0
Suero humano 7***	22.4	0.447	2.0	0.986	4.4
Suero humano 8****	0.664	0.015	2.3	0.038	5.7
Suero humano 9****	0.689	0.013	1.9	0.049	7.2
PC [†] ACOV2 1	0.059	0.002	2.6	0.003	5.0
PC ACOV2 2	2.97	0.038	1.3	0.065	2.2

c) PC = PreciControl

Analizadores cobas e 601 y cobas e 602					
Muestra	Media COI	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE COI	CV %	DE COI	CV %
Suero humano 1*	0.062	0.001	1.8	0.003	4.8
Suero humano 2*	0.051	0.001	2.5	0.003	6.5
Suero humano 3**	1.07	0.009	0.8	0.025	2.3
Suero humano 4**	1.15	0.013	1.1	0.031	2.7
Suero humano 5***	4.76	0.050	1.1	0.110	2.3
Suero humano 6***	12.9	0.112	0.9	0.303	2.4
Suero humano 7***	22.3	0.147	0.7	0.562	2.5
Suero humano 8****	0.636	0.009	1.4	0.032	5.0

Elecsys Anti-SARS-CoV-2



Analizadores cobas e 601 y cobas e 602					
Muestra	Media COI	Repetibilidad		Precisión intermedia	
		DE COI	CV %	DE COI	CV %
Suero humano 9****	0.700	0.008	1.1	0.039	5.6
PC ACOV2 1	0.059	0.001	1.9	0.003	5.1
PC ACOV2 2	2.96	0.018	0.6	0.079	2.7

* negativo

** positivo bajo

*** positivo

**** negativo, próximo al punto de corte

Especificidad analítica

De las 792 muestras analizadas con posible reactividad cruzada, 4 muestras presentaron reactividad en el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2, lo que resultó en una especificidad total del 99.5 % en esta cohorte. Los resultados se exponen en la siguiente tabla:

Indicación	N	No reactivo	Reactivo	Especificidad %
Panel de resfriado común ^{d)}	40	40	0	100
Panel de coronavirus ^{e)}	40	40	0	100
Infección por CMV aguda (IgM+, IgG+)	85	84	1	98.8
Infección por EBV aguda (IgM+, IgG+)	105	103	2	98.1
Borrelia burgdorferi	6	6	0	100
Chlamydia pneumoniae	8	8	0	100
E. coli (reactivo contra E. coli)	10	10	0	100
Neisseria gonorrhoeae	5	5	0	100
Infección por HAV aguda (IgM+)	10	10	0	100
Infección por HAV tardía (IgG+)	15	15	0	100
Vacunados contra el HAV	15	15	0	100
Infección por HBV temprana, aguda (HBsAg+, HBeAg+)	12	12	0	100
Infección por HBV aguda (anti-HBc+)	7	7	0	100
Infección por HBV aguda (anti-HBc IgM+)	8	8	0	100
Infección por HBV crónica	12	12	0	100
Vacunados contra el HBV	15	15	0	100
Infección por HCV aguda (anti-HCV IgM+)	6	6	0	100

Indicación	N	No reactivo	Reactivo	Especificidad %
Infección por HCV (anti-HCV IgG+)	60	60	0	100
HEV	12	12	0	100
HIV	10	10	0	100
Infección por HSV aguda (IgM+)	24	24	0	100
HTLV	6	6	0	100
Vacunados contra la gripe	25	25	0	100
Listeria	6	6	0	100
Sarampión	10	10	0	100
Papera	14	14	0	100
Parvovirus B19	30	30	0	100
Plasmodium falciparum (malaria)	8	8	0	100
Rubéola aguda (IgM+, IgG+)	12	12	0	100
Toxoplasma gondii (IgM+, IgG+)	8	8	0	100
Treponema pallidum (Sífilis)	62	62	0	100
VZV (Varicella zóster)	30	30	0	100
AAM (anticuerpos antimitocondriales)	30	30	0	100
ANA (anticuerpos antinucleares)	26	26	0	100
LES (lupus eritematoso sistémico)	10	9	1	90.0
AR (artritis reumatoide)	10	10	0	100

d) 40 muestras con posible reactividad cruzada de individuos con síntomas de resfriado común, recogidas antes de diciembre de 2019.

e) 40 muestras con posible reactividad cruzada de individuos tras la infección por coronavirus HKU1, NL63, 229E o OC43, confirmada mediante PCR.

Especificidad clínica

Se analizó un total de 10453 muestras con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2. Todas las muestras se obtuvieron antes de diciembre de 2019. Se detectaron 21 muestras falsas positivas.

La especificidad global en el estudio interno fue del 99.80 %. El límite inferior del intervalo de confianza del 95 % fue del 99.69 %.

Cohorte	N	No reactivo	Reactivo	Especificidad, % (IC ^{f)} del 95 %)
Análisis de rutina	6305	6293	12	99.81 (99.67-99.90)
Donantes de sangre	4148	4139	9	99.78 (99.59-99.90)
Total	10453	10432	21	99.80 (99.69-99.88)

f) IC = intervalo de confianza

Elecsys Anti-SARS-CoV-2



Sensibilidad

Se analizó un total de 496 muestras de 102 pacientes sintomáticos con una infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2. Después de la confirmación por PCR, se recogieron 1 o más muestras consecutivas de estos pacientes en diferentes momentos.

Días tras confirmación por PCR	N	Reactivo	No reactivo	Sensibilidad, % (IC del 95 %)
0-6	161	97	64	60.2 (52.3-67.8 %)
7-13	150	128	22	85.3 (78.6-90.6 %)
≥ 14	185	184	1 ^{g)}	99.5 (97.0-100 %)

g) 1 paciente fue no reactivo en el 14.º día (COI de 0.696), pero reactivo en el 16.º día (COI de 4.48)

Después de la recuperación de la infección, confirmada por un resultado de PCR negativo, se analizaron 26 muestras consecutivas de 5 individuos con el ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2.

Paciente	Días de PCR negativa*	Días después del diagnóstico con PCR positiva							
		21-29	30-35	36-40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65
1	9	24.7	-	27.4	31.7	38.9	56.0	-	-
2	12	28.8	29.8	30.6	32.7	35.7	-	-	-
3	17	-	46.5	53.6	-	67.1	73.7	77.9	-
4	21	24.1	29.8	40.7	51.2	61.5	67.5	-	-
5	24	-	0.000	1.12	1.55	-	1.66	1.97	-

* El día 0 representa la PCR positiva inicial.

Correlación de los resultados del ensayo con la capacidad de neutralización del suero

El ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 se comparó con un ensayo de seudoneutralización basado en VSV^{h)}. Los resultados de las 46 muestras clínicas de pacientes individuales se resumen en la tabla siguiente:

		Ensayo de seudoneutralización	
		Positivo	Negativo
Ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2	Positivo	38	0
	Negativo	6	2

Concordancia porcentual positiva: 86.4 % (IC del 95 %: 73.3-93.6 %)

Concordancia porcentual negativa: 100 % (IC del 95 %: 34.2-100 %)

Concordancia porcentual total: 87.0 % (IC del 95 %: 74.3-93.9 %)

Se utilizó un título de 1:20 para establecer el punto de corte positivo para el ensayo de seudoneutralización.

h) VSV = Virus de la estomatitis vesicular

Referencias bibliográficas

- Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24(6):490-502.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-733.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395:514-523.
- U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. How Coronavirus Spreads. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>. Published April 2, 2020. Accessed April 15, 2020.
- World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>. Published March 29, 2020. Accessed April 15, 2020.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020;104(3):246-251.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5:562-569.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.e8.
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 74. <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200403-citrep-74-covid-19-mp.pdf>. Published April 3, 2020. Accessed April 15, 2020.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020;172(9):577-82.
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382(10):970-971.
- Kupferschmidt K. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. *Science*. <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong>. Published February 4, 2020. Accessed April 15, 2020.
- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of Covid-19. *JAMA* 2020;323(14):1406-1407.
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020;25(10):2000180.
- Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020;63(5):706-711.
- U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of Coronavirus. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Published March 20, 2020. Accessed April 15, 2020.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. 10.1001/jama.2020.1585.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):15-21.
- Arentz M, Yim E, Klaff L. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA* 2020;323(16):1612-1614.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-1242.
- World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331501/WHO-COVID-19-laboratory-2020.5-eng.pdf>. Published March 19, 2020. Accessed April 15, 2020.
- U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance: Healthcare Professionals 2019-nCoV. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>. Published March 14, 2020. Accessed April 15, 2020.

ANEXO 3: INSERTO CONTROL ANTI SARS-COV-2

ref_09216928190 V2.0

PreciControl Anti-SARS-CoV-2

cobas®

REF 09216928190

4 x 1.0 mL

Español

Indicaciones de uso

PreciControl Anti-SARS-CoV-2 sirve para el control de calidad del inmunoensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 en los inmunoanalizadores cobas e.

Características

PreciControl Anti-SARS-CoV-2 es un suero de control listo para el uso basado en suero humano. Los controles se usan para monitorizar la exactitud del inmunoensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2.

Reactivos - Soluciones de trabajo

- PC ACOV2 1: 2 frascos, cada uno con 1.0 mL de control. Basado en suero humano, no reactivo para anticuerpos anti-SARS-CoV-2; tampón HEPEs®; conservante.
- PC ACOV2 2: 2 frascos, cada uno con 1.0 mL de control. Basado en suero humano, reactivo para anticuerpos anti-SARS-CoV-2; tampón HEPEs®; conservante.

Nota: analizadores cobas e 602 y cobas e 801: los controles se realizarán automáticamente por los analizadores.

Los demás analizadores: los controles no tienen código de barras y por ello deben procesarse como controles externos. Todos los valores e intervalos deben introducirse manualmente. Consultar la sección de control de calidad del manual del operador o la ayuda on-line del software del instrumento.

Controles sin código de barras: solo se pueden introducir en el analizador un valor diana y un intervalo para cada nivel de control. Los valores diana específicos del lote de reactivos se deben volver a introducir cada vez que se utiliza un lote específico de reactivos con valores e intervalos diana de control diferentes. No se pueden utilizar simultáneamente dos lotes de reactivo con diferentes valores diana e intervalos de control en la misma serie.

Los valores diana e intervalos exactos, específicos del lote e indicados en forma de índice de cut-off, están impresos en la hoja de valores incluida en el kit de reactivos o en el kit de PreciControl. También están disponibles electrónicamente.

Asegúrese de utilizar los valores correctos.

Analizadores cobas e 602 y cobas e 801: los valores diana e intervalos exactos y específicos del lote, indicados en forma de índice de cut-off, están disponibles como código de barras electrónico y como hoja de valores a través de cobas link.

Advertencia: las hojas de valores para el analizador cobas e 801 solo están disponibles de forma electrónica a través de cobas link.

a) HEPEs = ácido [4-(2-hidroxietil)-piperazina] etanosulfónico

Valores e intervalos diana

Los valores e intervalos diana se determinaron y evaluaron por Roche. Se obtuvieron mediante los reactivos de ensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 y los analizadores disponibles en el momento del análisis.

Analizadores cobas e 602 y cobas e 801: los valores e intervalos diana actualizados están disponibles en forma de código de barras electrónico o de ficha de valores a través de cobas link.

Los demás analizadores: los valores e intervalos de control deben introducirse de forma manual. Consulte la sección correspondiente en el manual del operador.

Los resultados deben hallarse dentro de los intervalos definidos. En el caso de que los valores tiendan a aumentar o disminuir o bien, ante otras desviaciones inesperadas del límite de confianza deben revisarse todos los pasos del test.

Si fuera necesario, repita la medición de las respectivas muestras de pacientes.

Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Nota:

Por razones técnicas, los valores diana e intervalos reasignados y válidos únicamente para una combinación específica de un reactivo y un lote de control deben ser introducidos manualmente en todos los analizadores (excepto en los analizadores cobas e 602 y cobas e 801). Para ello, siempre debe consultarse la hoja de valores respectiva para asegurarse de utilizar los valores diana correctos.

Si se emplea un nuevo lote de reactivo o de control, el analizador utilizará los valores originales codificados en los códigos de barras del control.

Medidas de precaución y advertencias

Producto sanitario para diagnóstico in vitro. Observe las medidas de precaución habituales para la manipulación de reactivos. Elimine los residuos según las normas locales vigentes. Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:



Advertencia

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Prevención:

- P261 Evitar respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.
- P272 Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.
- P280 Llevar guantes de protección.

Respuesta:

- P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.
- P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

Eliminación:

- P501 Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Todo el material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. Los hemoderivados han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizada individualmente y libre de HBsAg y de anticuerpos anti-HCV y anti-HIV. Los métodos analíticos emplearon pruebas aprobadas por la FDA o que cumplen con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

El suero que contiene anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (PC ACOV2 2) fue inactivado por calor durante 30 minutos a 56 °C.

Dado que ni la inactivación ni el método de test pueden excluir con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este tipo de material con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{1,2}

No utilice los controles después de la fecha de caducidad.

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Instrucciones de uso

Los controles se suministran listos para el uso en frascos compatibles con el sistema. Colocar los controles en el analizador solo a fin de efectuar el control de calidad. Cerrar y conservar a 2-8 °C en posición vertical inmediatamente después de usar.

Al analizar los controles sin código de barras, utilizar exclusivamente los tubos de muestras, los «cubiletes sobre tubo» o los «cubiletes sobre rack» recomendados.

PreciControl Anti-SARS-CoV-2

cobas®

Advertencia: las etiquetas de los viales y las etiquetas adicionales (si están disponibles) sólo contienen un código de barras para los analizadores cobas e 602 y cobas e 801. Coloque el vial en el analizador de la manera habitual.



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 115, D-69206 Mannheim
www.roche.com



Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

Estabilidad del suero de control:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	14 días
en los analizadores a 20-25 °C	hasta 10 horas

Conservar los controles en posición vertical a fin de evitar que la solución se pegue a la tapa hermética.

Material suministrado

- PreciControl Anti-SARS-CoV-2

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- Inmunoanalizadores cobas e y los reactivos de ensayo

Para otros materiales, véase el manual del operador y la metodología del test.

Realización del test

Analizar el suero de control en frascos etiquetados compatibles con el sistema como si fuera una muestra de paciente.

Los valores e intervalos diana deben introducirse de manera manual (excepto en los analizadores cobas e 602 y cobas e 801). Consulte la sección correspondiente en el manual del operador.

Antes de efectuar la medición, asegúrese de que los controles tengan una temperatura de 20-25 °C.

Analizar los controles a diario paralelamente a las muestras de pacientes, con cada nuevo kit de reactivos y siempre que se realice una calibración. Los intervalos y límites de control deberían adaptarse a las necesidades individuales del laboratorio.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Referencias bibliográficas

- 1 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 2 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodologías correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metodología se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del estuche
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
→	Volumen tras reconstitución o mezcla
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2020, Roche Diagnostics



vt_09216928190V3.0

PreciControl Anti-SARS-CoV-2

REF 09216928 190

LOT 512354

cobas®

2020-12

Fr: 01/11/20 646

The controls are not barcode-labeled for the cobas e 411 and cobas e 601 analyzers and therefore must be run as external controls. All values and ranges must be entered manually.

		PC ACOV2 1	PC ACOV2 2			
		LOT 507558	LOT 507559			
Components	Method	Range	Value	Range	1SD	Units

cobas e 411 analyzer

ACOV2	Elecsys Anti-SARS-CoV-2 09203095	0.00 - 0.80 $\bar{x} = 0.40$ $SD = 0.133$	3.20	1.76 - 4.64	0.48	COI
-------	--	--	------	-------------	------	-----

cobas e 601 and cobas e 602 analyzers

ACOV2	Elecsys Anti-SARS-CoV-2 09203095	0.00 - 0.80	3.20	1.76 - 4.64	0.48	COI
-------	--	-------------	------	-------------	------	-----

Glossary:

Kit / Kit / Coffret / Estuche / Confezione / Dispositivo / Kit / Kit / Kit / Souprava / Súprava / Zestaw / Csomag / Kvr / Kit / Kvr / Komplekt / Rinkiny / Komplekts / Набор

Bottle / Flasche / Flacon / Frasco / Flacone / Frasco / Flaske / Flaska / Flaske / Nádobka / Flaška / Butelka / Fiola / Φιάλη / Şişe / Шیشه / Pudel / Buteliukas / Пуделе / Флакон

Components / Bestandteile / Constituant / Componente / Componenti / Componente / Komponenter / Komponenter / Komponenter / Komponent / Složka / Zložky / Składniki / Összefűzők / Συστατικά / Компоненты / Koostisosad / Komponentai / Sastāvdaļas / Компоненты

Method / Methode / Méthode / Método / Metodo / Método / Metoda / Metod / Metode / Metoda / Metoda / Módszer / Μέθοδος / Yöntem / Метод / Metódo / Metódo / Metódo / Metódo

Value / Wert / Valsur / Valor / Valore / Valor / Værdi / Vårde / Verdi / Hodnota / Hodnota / Wartość / Érték / Τιμή / Değer / Стоймость / Väärus / Verté / Vértiba / Значение

Range / Bereich / Intervalle / Intervalo / Intervallo / Intervalo / Område / Intervall / Område / Rozsah / Rozsah / Zakres / Tartomány / Εύρος / Aralık / Охват / Vahemik / Intervalas / Diapezoons / Диапазон

1SD / 1SD / 1s / 1DE / 1DS / 1DP / 1SD / 1SD / 1SD / 1SD / 1SD / 1SD / 1SD / 1SD / 1SD / 1SD / 1SD / 1SD

Units / Maßeinheit / Unité / Unidad / Unità di misura / Unidade / Enhed / Enhet / Enhet / Jednotka / Jednotka / Jednostka / Mértékegység / Μονάδα / Birim / Единица / Ühik / Vienetas / Vienība / Единица

The controls are not barcode-labeled for the cobas e 411 and cobas e 601 analyzers and therefore must be run as external controls. All values and ranges must be entered manually.

Die Kontrollen sind nicht mit Barcode-Etiketten für cobas e 411 und cobas e 601 Analyzer versehen und müssen deshalb als externe Kontrollen abgearbeitet werden. Alle Werte und Bereiche müssen manuell eingegeben werden.

Les contrôles n'ont pas d'étiquette code-barres pour les analyseurs cobas e 411 et cobas e 601. Ils doivent donc être dosés comme des contrôles externes. Tous les intervalles et valeurs doivent être saisis manuellement.

Los controles para los analizadores cobas e 411 y cobas e 601 no tienen código de barras por lo que deben efectuarse como controles externos. Todos los valores e intervalos deben introducirse de manera manual.

I controlli non hanno etichette con codice a barre per gli analizzatori cobas e 411 e cobas e 601 e devono quindi essere eseguiti come controlli esterni. Tutti i valori e gli intervalli devono essere introdotti manualmente.

Os controles não estão rotulados com códigos de barras para os analisadores cobas e 411 e cobas e 601 e, por conseguinte, têm de ser processados como controles externos. Todos os valores e intervalos têm de ser introduzidos manualmente.

Kontrollerne er ikke barkodemerket til cobas e 411 og cobas e 601 analyseinstrumentene og skal derfor kjøres som eksterne kontroller. Alle verdier og områder skal indtastes manuelt.

Kontrollerna är inte streckkodsmärkta för analysinstrumenten cobas e 411 och cobas e 601 och måste därmed köras som externa kontroller. Alla värden och intervall måste skrivas in manuellt.

Kontrollene er ikke strekkodemerket for analyseinstrumentene cobas e 411 og cobas e 601 og må derfor kjøres som eksterne kontroller. Alle verdiene og aksepterte grenser for avvik legges inn manuelt.

Kontroly nejsou označeny čárovým kódem pro analyzátoři cobas e 411, cobas e 601 a musí se proto použít jako externí kontroly. Všechny hodnoty a rozmezí je nutné zadat ručně.

For translations, see glossary at the end of this document. / Übersetzungen siehe Glossar am Ende des Dokumentes. / Pour connaître les traductions, consulter le glossaire à la fin de ce document. / Para las traducciones consulte el glosario al final de este documento. / Per le traduzioni, vedere il glossario alla fine del presente documento. / Para traduções, ver glosário no fim deste documento. / Veer, oversettesels - se glosariet i slutningen af dette dokument. / Se ordlistan i slutet av detta dokument för översättningar. / Översättelser, se den förklarande ordliste bakom i dette dokumentet. / Perekłady naleznie w glosarii na koncu tohoto dokumentu. / Preklad pozri v glosarii na konci tohoto dokumentu. / Tłumaczenie, patrz słowniczek na końcu dokumentu. / A fordításokat lásd a dokumentum végén található fogalomtárban. / Για μεταφράσεις, δείτε το εγχειρίδιο στο τέλος αυτού του εγχειρίδιου. / Çeviriler için bu belgenin sonundaki sözlüğe bakınız. / За премоа, намоа премоа а спан на тоаи документи. / Төгсгө хойи вт бээсээвс документи lõpus olevat sõnastikku. / Del vertinu žr. šio dokumento pabaigoje esantį glosariją. / Lai veiktu tulkošanu, skatiet glosāriju šī dokumenta beigās. / Дле премоаа он, моосарел а консуа глосарул да ла стăргитул ацестул документ. / NO TRANSLATION AVAILABLE

2020-09, V3.0

ANEXO 4: PLANTILLA EP 15 A3 VERIFICACIÓN DE LA PRECISIÓN.

Plantilla para la Verificación de la Precisión y Estimación del Sesgo - Guía CLSI EP 15-A3									
Análisis de Outliers									
Laboratorio	PRECISA			Análito	SARS CoV2			Nombre del control	PRECICONTROL ANTI SARS CoV
Equipo	COBAS E411			Unidades	COI			Tipo de material	LIQUIDO
N° serie	66X4-15			Lote reactivo	51597301			Lote control	52092101
Analista	GROVER CUCHO			F. Vencimiento	31012021			F. Vencimiento	28022021
Supervisor	ANGELA RAU			Lote calibrador	51597301			N° de muestras	2
F. evaluación	6012021			F. Vencimiento	31012021			N° corridas	5
Muestra 1									
Fechas de corrida									
	6012021	7012021	8012021	9012021	10012021	Análisis estadístico			
Replicado 1	0.096	0.097	0.095	0.099	0.094	N° Datos	25		
Replicado 2	0.098	0.095	0.096	0.101	0.098	Promedio	0.096		
Replicado 3	0.095	0.090	0.097	0.099	0.095	DS	0.003		
Replicado 4	0.096	0.091	0.098	0.101	0.095	Factor Grubb's	3.135		
Replicado 5	0.092	0.096	0.100	0.093	0.094	Límite Grubb's	0.009		
Promedio	0.096					Límite inferior	0.09		
						Límite superior	0.11		
Muestra 2									
Fechas de corrida									
	6012021	7012021	8012021	9012021	10012021	Análisis estadístico			
Replicado 1	2.930	2.990	3.020	3.090	2.890	N° Datos	25		
Replicado 2	3.010	2.930	3.040	3.080	2.910	Promedio	2.998		
Replicado 3	2.910	3.050	3.040	3.070	2.940	DS	0.064		
Replicado 4	2.890	2.980	3.020	3.050	2.970	Factor Grubb's	3.135		
Replicado 5	2.970	3.080	3.080	3.030	2.970	Límite Grubb's	0.201		
Promedio	2.998					Límite inferior	2.80		
						Límite superior	3.20		
Muestra 3									
Fechas de corrida									
	6012021	7012021	8012021	9012021	10012021	Análisis estadístico			
Replicado 1						N° Datos	0		
Replicado 2						Promedio	#DIV/0!		
Replicado 3						DS	#DIV/0!		
Replicado 4						Factor Grubb's	No Procede		
Replicado 5						Límite Grubb's	#DIV/0!		
Promedio	#DIV/0!					Límite inferior	#DIV/0!		
						Límite superior	#DIV/0!		
Importante:	Para evaluar el Test de Grubb's según el EP 15-A3, se debe tener en cuenta: *Máximo 1 valor aberrante por corrida. *Máximo 2 valores aberrantes por cada nivel. Si se obtienen más de 2 valores aberrantes se debe repetir el protocolo.					5 corridas			
						Factor de Grubb's	N	G	n ₂
							23	3.087	4.565
							24	3.112	4.792
							25	3.135	5

Plantilla para la Verificación de la Precisión y Estimación del Sesgo - Guía CLSI EP 15-A3

Estudio de la Precisión

Laboratorio	PRECISA	Análito	SARS CoV2	Nombre del control	PRECICONTROL ANTI SARS CoV
Equipo	COBAS E411	Unidades	COI	Tipo de material	LIQUIDO
N° serie	66X4-15	Lote reactivo	51597301	Lote control	52092101
Analista	GROVER CUCHO	F. Vencimiento	31/01/2021	F. Vencimiento	28/02/2021
Supervisor	ANGELA RAU	Lote calibrador	51597301	N° de muestras	2
F. evaluación	6/01/2021	F. Vencimiento	31/01/2021	N° corridas	5

Muestra 1	Especificaciones del Fabricante	Precisión en condiciones de Repetibilidad:
ANOVA del Laboratorio	Valor Asignado:	%CV _R (Laboratorio) 2.62 Rechazado
Promedio = 0.036	%σ _R = 2.60	%CV _R (fabricante) 2.60 Verificar Límite de Verificación
S _R = 0.003	F = 1.31	UVL %CV _R (fabricante) 3.41 Aceptado
%CV _R = 2.62	UVL %σ _R = 3.41	
S _B = 0.001	%σ _{WL} = 5.00	Precisión Intralaboratorio:
CV _B % = 1.56	F = 1.55	%CV _{WL} (Laboratorio) 3.04 Aceptado
S _{WL} = 0.003	UVL %σ _{WL} = 7.75	%CV _{WL} (fabricante) 5.00 No requiere Verificación
%CV _{WL} = 3.04		UVL %CV _{WL} (fabricante) 7.75 Aceptado

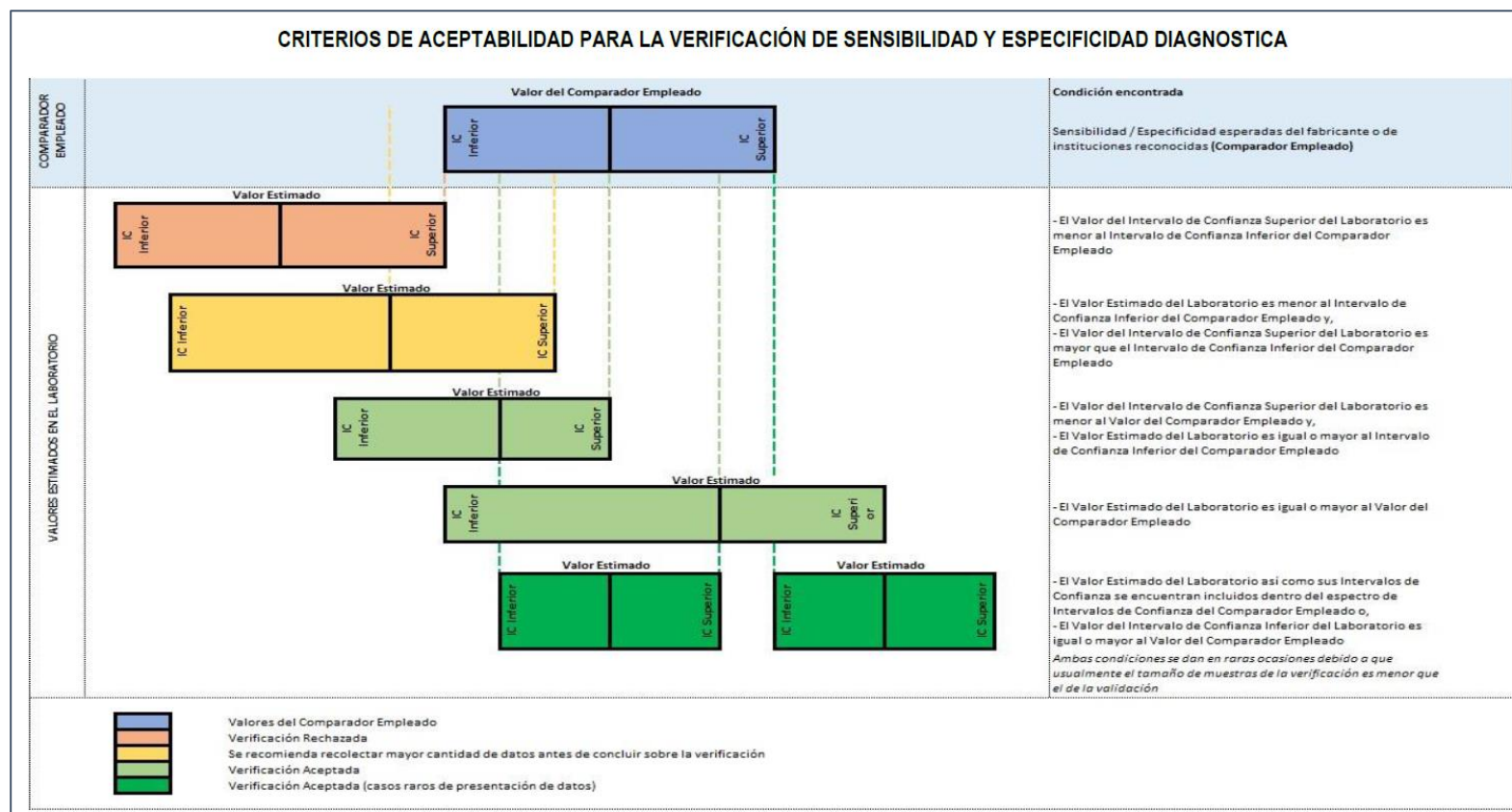
Muestra 2	Especificaciones del Fabricante	Precisión en condiciones de Repetibilidad:
ANOVA del Laboratorio	Valor Asignado:	%CV _R (Laboratorio) 1.36 Rechazado
Promedio = 2.998	%σ _R = 1.30	%CV _R (fabricante) 1.30 Verificar Límite de Verificación
S _R = 0.041	F = 1.31	UVL %CV _R (fabricante) 1.70 Aceptado
%CV _R = 1.36	UVL %σ _R = 1.70	
S _B = 0.054	%σ _{WL} = 2.20	Precisión Intralaboratorio:
CV _B % = 1.81	F = 1.48	%CV _{WL} (Laboratorio) 2.26 Rechazado
S _{WL} = 0.068	UVL %σ _{WL} = 3.26	%CV _{WL} (fabricante) 2.20 Verificar Límite de Verificación
%CV _{WL} = 2.26		UVL %CV _{WL} (fabricante) 3.26 Aceptado

Muestra 3	Especificaciones del Fabricante	Precisión en condiciones de Repetibilidad:
ANOVA del Laboratorio	Valor Asignado:	%CV _R (Laboratorio) #DIV/0! #DIV/0!
Promedio = #DIV/0!	%σ _R =	%CV _R (fabricante) 0.00 #DIV/0!
S _R = 0.000	F = #N/D	UVL %CV _R (fabricante) #N/D #DIV/0!
%CV _R = #DIV/0!	UVL %σ _R = #N/D	
S _B = #DIV/0!	%σ _{WL} =	Precisión Intralaboratorio:
CV _B % = #DIV/0!	F = #DIV/0!	%CV _{WL} (Laboratorio) #DIV/0! #DIV/0!
S _{WL} = #DIV/0!	UVL %σ _{WL} = #DIV/0!	%CV _{WL} (fabricante) 0.00 #DIV/0!
%CV _{WL} = #DIV/0!		UVL %CV _{WL} (fabricante) #DIV/0! #DIV/0!

Terminología:	S _R = DS de Repetibilidad	Especificaciones del fabricante	%σ _R = Especificación de repetibilidad
Información obtenida en el Laboratorio	%CV _R = CV% de Repetibilidad		UVL %σ _R = Límite superior de verificación Repetibilidad
	S _B = DS entre corridas		%σ _{WL} = Especificación Intralaboratorio
	%CV _B = CV% entre corridas		UVL %σ _{WL} = Límite superior de verificación Intralaboratorio
	S _{WL} = DS Intralaboratorio		
	%CV _{WL} = CV% Intralaboratorio		

ANEXO 5: CRITERIOS DE ACEPTABILIDAD PARA LA VERIFICACIÓN DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

El laboratorio debe tomar como referencia el valor dado por el fabricante, considerando la especificación dada y el intervalo de confianza, según la siguiente imagen:



ANEXO 6: CARTA SOLICITUD PARA EJECUCIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

SOLICITUD PARA EJECUCIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Lima, 10 de diciembre del 2020

Dra. CYNTHIA MÁRQUEZ SERRANO
Director Médico de Laboratorio Clínico Precisa

De mi especial consideración:

Es grato dirigirme a usted para saludarla y hacerle de su conocimiento mi solicitud para el procesamiento de muestras sanguíneas en el laboratorio clínico Precisa de la sede el Golf, para la elaboración de mi tesis titulado: *“Verificación del desempeño analítico de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2 para la detección cualitativa de anticuerpos en el analizador inmunológico automatizado Cobas e 411, Lima 2021”*, para lo cual solicitaré el uso de sus instalaciones, la disposición de sueros de pacientes obtenidos a partir de la seroteca de los laboratorios Precisa, el uso del analizador automatizado Cobas e 411 del área de inmunología del laboratorio clínico, así como los reactivos provistos para el test, como parte de la verificación del desempeño de la prueba.

Sin otro particular me despido dando muestras de gratitud y cordial estima.

Atentamente.



Bach. GROVER OMAR CUCHO GAMBOA
Área Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica
Tecnología Médica - UNMSM

ANEXO 7: CARTA DE AUTORIZACIÓN PARA EJECUCIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN



AUTORIZACIÓN PARA EJECUCIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Por el presente documento se autoriza al bachiller Grover Omar Cucho Gamboa la ejecución de su proyecto de investigación titulado: *“Verificación del desempeño analítico de la prueba Elecsys Anti-SARS-CoV-2 para la detección cualitativa de anticuerpos en el analizador inmunológico automatizado Cobas e 411, Lima 2021”*.

Motivo por el cual se le brinda autorización para el uso de las instalaciones de Precisa Laboratorio Clínico - sede Clínica El Golf, disposición de las muestras almacenadas en la seroteca del laboratorio, así mismo se autoriza el uso del analizador automatizado Cobas e411 de la casa comercial Roche del área de Inmunología; todo lo indicado como parte de la verificación del desempeño de la prueba Anti-SARS-CoV-2.

Lima 20 de diciembre del 2020



DRA. CYNTHIA MÁRQUEZ SERRANO
DIRECTORA MÉDICA DE LABORATORIO CLÍNICO
PRECISA LABORATORIO CLÍNICO
CMP: 51189 RNE: 26209

Dra. CYNTHIA MÁRQUEZ SERRANO
Director Médico de Laboratorio Clínico Precisa